

**Aus der  
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Direktor: Prof. Dr. Peter Falkai

**Neurofeedback mit Hilfe von real-time fMRT:  
Wirkung auf das Verlangen nach der Substanz bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität  
zu München

vorgelegt von

Kevin Lehnert

aus

Landshut

2021

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. Oliver Pogarell

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Michael Ewers

Prof. Dr. Leonhard Schilbach

Mitbetreuung durch die

promovierte Mitarbeiterin: PD Dr. Dipl.-Psych. Susanne Karch

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 28.10.2021

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>6</b>
1.1. Alkoholabhängigkeit	6
1.1.1. Definition und Begriffserklärung	6
1.1.2. Epidemiologische Daten	8
1.1.3. Ätiologie	11
1.1.4. Diagnostik	11
1.1.4.1. Laborchemische Marker	11
1.1.4.2. Fragebögen	12
1.1.5. Verlaufs- und Sonderformen	13
1.1.6. Komplikationen und Folgen des Alkoholkonsums	14
1.1.6.1. Alkoholentzugssyndrom (ICD-10: F10.3)	15
1.1.6.2. Alkoholentzugsdelir (ICD-10: F10.4, DSM-IV: 201.0)	15
1.1.6.3. Körperliche Folgen	16
1.1.6.4. Sonstige Folgen des übermäßigen Alkoholkonsums	16
1.1.7. Therapie der Alkoholabhängigkeit	17
1.1.8. Prognose	20
1.2. Neuroanatomie	21
1.2.1. Neuronale Komponenten der Abhängigkeit	21
1.2.2. Neuronale Komponenten der Alkoholabhängigkeit	21
1.3. Neurofeedback	23
1.3.1. Neurofeedback mittels real-time funktioneller Magnetresonanztomographie	24
1.3.2. Therapeutische Ansätze	26
1.3.3. Therapeutische Ansätze von rtfMRT bei Patienten mit Abhängigkeitserkrankungen	27
1.3.4. Therapeutische Ansätze mit rtfMRT bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit	29
<b>2. Fragestellung und Hypothesen</b>	<b>31</b>
1. Hypothese:	32
A: Aktivität in Hirnregionen, welche mit Craving nach Alkohol assoziiert sind, kann von alkoholabhängigen Patienten bewusst moduliert werden.	32
B: Probanden der Real-Gruppe, profitieren von Neurofeedback-Training über mehrere Tage hinsichtlich der Abstinenz-Erfolgsrate.	32
2. Hypothese:	32
Patienten mit echtem Neurofeedback zeigen im Vergleich zu Patienten der Sham-Gruppe insgesamt sowie in der Gruppe der abstinenten Patienten, eine verringerte neuronale Aktivität in Sucht-assoziierten Hirnarealen.	32
3. Hypothese:	32

Abstinente Patienten im Vergleich zu rückfälligen in der Gruppe mit echtem Neurofeedback zeigen eine verringerte neuronale Aktivität in Sucht-assoziierten Hirnarealen. ....	32
<b>3. Methoden .....</b>	<b>33</b>
3.1. Beschreibung der Stichproben.....	33
3.2. Untersuchungsmethoden.....	34
3.2.1. Stationäre Entzugsbehandlung – Schwerpunktstation für Abhängigkeitserkrankungen .....	34
3.2.2. Teilstationäre Behandlung – die „Tagklinik Sucht“ .....	34
3.2.3. Ablauf der Neurofeedback-Messungen am MRT .....	35
3.2.4. Grundlagen der Magnetresonanztomographie .....	36
3.2.5. Funktionelle Magnetresonanztomographie .....	38
3.2.6. Paradigma/ Versuchsaufbau.....	40
3.2.7. Verwendete Parameter der MRT-Aufnahmen .....	42
3.2.8. Fragebögen .....	43
3.2.9. Nachbefragung der Patienten .....	46
3.3 Datenauswertung .....	46
3.3.1 Konvertierung der Daten.....	46
3.3.2. Datenauswertung mittels Brain Voyager QX.....	47
3.3.3. Statistische Auswertung .....	48
<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>48</b>
4.1 Ergebnisse der funktionellen MRT-Untersuchung.....	48
4.1.1. Vergleich der BOLD-Reaktion von Patienten der Real-Gruppe versus Patienten der Sham-Gruppe in der Gesamtbetrachtung von Tag eins bis Tag drei .....	49
4.1.2. Veränderungen der BOLD-Reaktionen bei Patienten der Real-Gruppe in der Gesamtbetrachtung von Tag eins bis Tag drei .....	51
4.1.3. Veränderungen der BOLD-Reaktionen bei Patienten der Sham-Gruppe in der Gesamtbetrachtung von Tag eins bis Tag drei .....	52
4.1.4. Gesamtveränderung der neuronalen Aktivität bei Patienten der Real-Gruppe im Verlauf des Studienzeitraumes.....	53
4.1.5. Gesamtveränderung der neuronalen Aktivität bei Patienten der Sham-Gruppe im Verlauf des Studienzeitraumes.....	55
4.1.6. Vergleich der neuronalen Veränderungen von abstinente Patienten versus der rückfälligen Patienten in der Real-Gruppe in der Gesamtbetrachtung von Tag eins bis Tag drei.....	55

4.1.7. Vergleich der neuronalen Veränderungen von abstinenten Patienten der Real-Gruppe versus der abstinenten Patienten der Sham-Gruppe in der Gesamtbetrachtung von Tag eins bis Tag drei .....	56
4.2. Vergleich der ROI-Aktivierungen zwischen Patienten der Real-Gruppe und Patienten der Sham-Gruppe.....	58
4.3. Ergebnisse der Auswertung der Fragebögen.....	61
4.3.1. Soziodemographische Daten.....	61
4.4.2. NEO-fünf-Faktoren-Inventar .....	61
4.4.3. Wortschatztest.....	62
4.4.4. State-Trait-Anxiety-Inventory (STAXI).....	62
4.4.5. State-Trait-Angstinventar (STAI).....	63
4.4.6. Beck-Depressions-Inventar (BDI) .....	64
4.4.7. Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11) .....	64
4.4.8. Obsessive-Compulsive-Drinking-Scale (OCDS) .....	65
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>66</b>
5.1. Diskussion der Ergebnisse .....	67
5.1.1. Neurophysiologische Ergebnisse und Veränderungen im Verlangen nach Alkohol.....	67
5.1.1.1. Patienten der Real-Gruppe .....	68
5.1.1.2. Patienten der Sham-Gruppe .....	72
5.1.1.3. Vergleich von Patienten der Real- und Sham-Gruppe.....	73
5.2. Limitationen der Studie und Ausblick .....	75
<b>6. Zusammenfassung.....</b>	<b>78</b>
<b>7. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>82</b>
<b>8. Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>91</b>
<b>9. Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>92</b>
<b>10. Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>93</b>
<b>11. Anhang.....</b>	<b>96</b>
11.1. Fragebogen zu soziodemographischen Daten .....	96
11.2. Fragebogen zur Nachbefragung der Patienten .....	100
11.3. Probandenaufklärung und Einwilligungserklärung.....	102
<b>12. Danksagung.....</b>	<b>110</b>
<b>13. Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>111</b>

## **1. Einleitung**

### **1.1. Alkoholabhängigkeit**

„Jeder Deutsche trinkt eine Badewanne voll alkoholischer Getränke“. Dies ist die Überschrift eines Artikels, welcher im Mai 2017 im Spiegel Online erschien (Dahmann 2017). Was sich auf den ersten Blick als überzogen anhört, beschreibt letztendlich sehr anschaulich den hohen Konsum der „Volksdroge“ Alkohol. Dieser Artikel wurde im Rahmen der Aktionswoche Alkohol 2017 verfasst, und greift in Form eines Experteninterviews die Folgen bzw. Gefahren des Alkoholkonsums mit Schwerpunkt auf dem Verkehr auf.

#### **1.1.1. Definition und Begriffserklärung**

Wann genau kann der Konsum von Alkohol als Sucht bzw. Abhängigkeit definiert werden, und gibt es klare Kriterien die den Übergang vom „Gelegenheitstrinken“ zum „Suchttrinken“ festlegen? Tatsächlich ist die Abgrenzung zwischen „Sucht“ und „nicht Sucht“, insbesondere in Ländern mit generell hohem Alkoholkonsum und gesellschaftlicher Akzeptanz, schwierig. Die Diagnose der „Abhängigkeit“ stellt jedoch häufig eine Stigmatisierung der Betroffenen dar (Schmidt 2005).

Bisweilen existieren viele Ansätze um den Begriff der Sucht bzw. Abhängigkeit zu definieren. Generell wird der Begriff Sucht in der Fachliteratur durch den Begriff der Abhängigkeit weitestgehend ersetzt. Allgemein gültige Kriterien bzw. die Definition von Alkoholabhängigkeit werden im Unterpunkt „Diagnose“ weiter beschrieben.

Des Weiteren werden in der gängigen Literatur die Begriffe „risikoarmer Konsum“ sowie der Überbegriff „risikoreicher Konsum“ voneinander unterschieden. Als risikoarm wird ein Alkoholkonsum bezeichnet der statistisch gesehen als harmlos eingestuft werden kann und keine weiteren körperlichen sowie psychischen Folgen mit sich bringt (Schmidt 2005). Aus dem Drogenbericht 2016 der Drogenbeauftragten der Bundesregierung geht hervor, dass nach den Empfehlungen des wissenschaftlichen Kuratoriums der Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen (DHS) der Grenzwert für risikoarmen Alkoholkonsum für Frauen bei 0 - 12 g, und für Männer bei 0 - 24 g Reinalkohol pro Tag liegt (zum Vergleich: 0,25 Liter Bier enthalten 10 g, 0,1 Liter Wein enthalten 9 g Reinalkohol) (Drogenbeauftragte der Bundesregierung 2016). Dem gegenüber steht der risikoreiche Alkoholkonsum welcher als Überbegriff für verschiedene Formen des Alkoholkonsums zusammengefasst wird. Allen gemeinsam ist dabei die Überschreitung der empfohlenen maximalen Tagesmenge von 12 g für Frauen bzw. 24 g für Männer. Folgende Formen werden unter dem Überbegriff riskanter Alkoholkonsum zusammengefasst:

- **Riskanter Alkoholkonsum:** Konsummuster, welches das Risiko für körperliche sowie psychische Erkrankungen erhöht. Tägliche Alkohol-Trinkmenge: > 10-12 g für Frauen und 20-24g bei Männern.

- **Rauschtrinken:** Mindestens einmal pro Monat wird eine Rohalkoholmenge von 60 g oder mehr konsumiert. Dies entspricht sechs Standardgläsern, mit jeweils 10 g Reinalkohol-Gehalt.
- **Alkoholmissbrauch** (Schädlicher Alkoholkonsum, schädlicher Gebrauch, ICD-10: F10.1): Konsummuster, das mit regelmäßigem Konsum von hohen Mengen Alkohol assoziiert ist und zu körperlichen sowie psychischen Gesundheitsschäden führt. Im Unterschied zur Abhängigkeit (ICD-10: F10.2) besteht beim Alkoholmissbrauch kein starker Wunsch bzw. Drang zum Konsum

(Robert-Koch-Institut 2016b).

Den genannten Formen des Alkoholkonsums, stehen nach ICD-10 die Alkoholabhängigkeit und nach DSM-IV die alkoholbezogene Störung, gegenüber.

**Alkoholabhängigkeit nach ICD-10 (F10.2):** Diese Form des risikoreichen Alkoholkonsums kann mit Hilfe der Diagnosekriterien nach der International Classification of Diseases (ICD-10), dem weltweit wichtigsten anerkannten Diagnoseklassifikationssystem der Medizin, welches von der World Health Organisation (WHO) herausgegeben wird, definiert werden.

Ganz allgemein bedeutet der Begriff Abhängigkeit, der nach Forderungen der WHO den Begriff Sucht ersetzen soll, die persönliche Unfähigkeit der willentlichen Steuerung des Alkoholkonsums. Hierbei werden generell die körperliche von der psychischen Abhängigkeit unterschieden. Im Unterschied zur rein psychischen Abhängigkeit, bei der das Leben ohne Alkohol nur schwer bzw. nicht mehr bewältigt werden kann, treten bei der körperlichen Abhängigkeit Beschwerden im Sinne von Entzugssymptomen auf. Um die Diagnose F10.2 Abhängigkeitssyndrom stellen zu können, müssen nach ICD-10 mindestens drei von sechs Kriterien für mindestens einem Monat innerhalb des letzten Jahres gleichzeitig erfüllt gewesen sein. Folgende Kriterien werden hierbei berücksichtigt:

- Starkes Verlangen bzw. der Zwang Alkohol konsumieren zu müssen
- Kontrollverlust
- Toleranzentwicklung gegenüber der Alkoholwirkung
- Körperliche Entzugsserscheinungen bzw. Entzugssyndrom bei Absetzen oder starker Verminderung der Substanz bzw. Besserung der Symptomatik bei erneutem zuführen der Substanz
- Fortschreitender Interessenverlust zugunsten der Gedanken an Alkohol, sowohl Konsum als auch Beschaffung
- Fortgesetzter Konsum, trotz des eindeutigen Nachweises von körperlichen Folgeschäden bedingt durch den Konsum

(Batra et al. 2016).

**Alkoholbezogene Störung nach DSM-V:** Diese Form des risikoreichen Alkoholkonsums wird nach dem „Diagnostic and Statistical Manual of Psychiatric Diseases“ (DSM) der

„American Psychiatric Association“ in ihrer fünften Auflage definiert. Insgesamt werden hierbei folgende elf Kriterien berücksichtigt:

- Wiederholter Alkoholkonsum, der zu Versagen bei wichtigen schulischen, beruflichen oder sozialen Verpflichtungen führt
- Wiederholter Alkoholkonsum in Situationen, bei denen es zur körperlichen Gefährdung durch den Konsum kommen kann
- Fortgesetzter Konsum trotz wiederholter sozialer Probleme
- Toleranzentwicklung
- Entzugssymptomatik
- Konsum in großen Mengen oder längerfristiger Konsum
- Wunsch oder Versuch den Konsum zu reduzieren oder zu beenden
- Hoher zeitlicher Aufwand für die Beschaffung und den Konsum oder der Erholung vom Konsum
- Aufgabe oder Einschränkung von anderen Interessen
- Fortgesetzter Konsum trotz körperlicher und psychischer Folgeschäden
- Starkes Verlangen nach der Substanz („Craving“)

Mit Hilfe dieser Kriterien können verschiedene Schweregrade der alkoholbezogenen Störung diagnostiziert werden. Hierfür müssen mehrere Kriterien gleichzeitig über einen Zeitraum von einem Jahr vorliegen. Bei zwei bis drei erfüllten Kriterien wird von einer milden Störung, bei vier bis fünf von einer moderaten und ab mindestens sechs Kriterien von einer schweren Störung ausgegangen (Batra et al. 2016).

### 1.1.2. Epidemiologische Daten

Repräsentative Umfragen sowie Hochrechnungen des statistischen Bundesamtes ergeben, dass aktuell insgesamt etwa 3,4 Millionen Menschen in Deutschland von einer alkoholbezogenen Störung betroffen sind. Davon konsumieren 1,61 Mio. Bürger missbräuchlich Alkohol, 1,77 Mio. sind alkoholabhängig. Diese Ergebnisse wurden im Jahrbuch Sucht 2017, welches jährlich die aktuellen Entwicklungen zum Thema Sucht aufgreift, von der DHS veröffentlicht (John et al. 2017).

Die Erhebung der epidemiologischen Daten zum Alkoholkonsum in Deutschland erfolgt zum einen durch das Robert Koch Institut mittels der „GEDA-Studie“ (Gesundheit in Deutschland aktuell) von 2014/15, sowie der „DEGS1-Studie“ (Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland) von 2008 – 2011, zum anderen durch das Institut für Therapieforschung (IFT) aus München mittels des ESA (epidemiologisches Suchtsurvey) von 2015 (Robert Koch-Institut, Matos et al. 2016). Beide Studien bedienen sich dabei zur Erhebung des Alkoholkonsums in der deutschen Bevölkerung speziellen Erhebungsinstrumenten. Als



zentrales Instrument wird der „Alcohol Use Disorder Identification Test (AUDIT) bzw. dessen gekürzte Fassung AUDIT-C eingesetzt. Dieser von der WHO entwickelte Test beinhaltet zehn Fragen, welche sich auf Trinkgewohnheiten, Abhängigkeitssymptome sowie alkoholbezogene Probleme beziehen. Mit Hilfe von Punktwerten von je 0 - 4 pro Frage wird ein Gesamtwert gebildet. Dieser gibt einen Hinweis auf das Vorliegen von alkoholbezogenen Störungen sowie klinisch relevantem Alkoholkonsum in den letzten 12 Monaten. Dabei kann insgesamt ein Wert von 40 Punkte erreicht werden; ab einem Wert von 8 gilt der Alkoholkonsum als problematisch (Bush et al. 1998). Die jeweilige Trinkmenge wurde dabei durch einen getränkespezifischen Menge-Frequenz-Index erhoben (Schiele et al. 2016).

Unterschiede zwischen dem epidemiologischen Suchtsurvey und der DEGS1- sowie GEDA-Studie ergeben sich hierbei letztendlich in den Grenzwerten für riskantem Alkoholkonsum sowie den betrachteten Altersgruppen. Während die Studien des Robert-Koch-Instituts den riskanten Alkoholkonsum mit mehr als 10 Gramm für Frauen und 20 Gramm für Männer definieren, liegt dieser beim ESA mit 12 Gramm für Frauen und 24 Gramm für Männer etwas höher. Auch die Altersgrenze wird beim ESA anders gesetzt (18 – 64 Jahre ESA, 18 – 79 Jahre RKI) (Robert-Koch-Institut 2016b).

Im Folgenden werden die Daten von beiden Quellen verwendet; gleichwohl zeigen alle anderen repräsentativen Datenquellen annähernd gleiche Ergebnisse hinsichtlich der Prävalenzen (Robert-Koch-Institut 2016b).

Auch wenn Deutschland zu den Hochkonsum-Ländern zählt, gibt es hierzulande auch Menschen die nie Alkohol konsumieren. Nach der GEDA-Studie des Robert-Koch-Instituts zählen hierzu etwa 17 % der weiblichen und 10 % der männlichen Befragten.

Diesem Ergebnis schließt sich auch die ESA-Studie an. Hier gaben etwa 27 % der Befragten an innerhalb der letzten 30 Tage keinen Alkohol konsumiert zu haben. Demgegenüber steht allerdings der große Anteil derjenigen, die Alkohol konsumieren. Nach den Ergebnissen des epidemiologischen Suchtsurveys von 2015 haben 72,5 % (67,8 % Frauen, 77,1 % Männer) der Befragten innerhalb der letzten 30 Tage Alkohol konsumiert, was hochgerechnet etwa 37 Millionen Betroffene entspricht. Davon wiesen insgesamt 21,4 % (13,4 % Frauen, 17 % Männer) einen Konsum von riskanten Mengen auf, 35 % (21,6 % Frauen, 46,5 % Männer) hatten innerhalb dieses Zeitraums mindestens eine Episode von Rauschtrinken. Hochgerechnet bedeutet dies, dass in der Gruppe der 18 – 64-jährigen in Deutschland etwa 21 Millionen hiervon in den letzten 30 Tagen Alkoholmengen konsumiert haben, welche sich negativ auf ihre Gesundheit auswirken kann. Nach den Kriterien des AUDIT-Fragebogens wiesen wiederum etwa 28 % der männlichen und 10% der weiblichen Befragten Hinweise auf einen klinisch relevanten Konsum auf, was gesamt in etwa nochmals 10 Millionen Betroffene entspricht. Auch die Studien des Robert-Koch-Instituts kommen auf ähnliche Ergebnisse. So zeigen diese, dass der Anteil derjenigen, die täglich mehr als den

Grenzwert für risikoarmen Konsum (> 10 g Frauen, > 20 g Männer) trinken, bei 18,5 % der Männer und 13,1 % der Frauen liegt. Auch die Zahlen für den Konsum riskanter Mengen mindestens einmal pro Woche liegen im ähnlichen Bereich (13,8 % Frauen, 18,2 % Männer). Die Ergebnisse dieser Studien kommen darüber hinaus zu dem Ergebnis, dass insgesamt die Prävalenz für den riskanten Konsum in der Altersgruppe von 45 – 64 sowohl für Männer als auch Frauen am höchsten ist (17,2 % Frauen, 21,7% Männer). Des Weiteren weisen Frauen mit hohem Bildungsstatus über alle Altersgruppen hinweg insgesamt eine höhere Prävalenz für Risikokonsum auf als Frauen mit niedrigem Bildungsstatus. Ein ähnliches Ergebnis ist bei Männern erst in der Altersgruppe > 65 Jahre zu beobachten (Robert Koch-Institut, Matos et al. 2016).

Insgesamt auffällig an den Ergebnissen aus allen Datenquellen ist, dass die Prävalenzen für die verschiedenen Formen des Alkoholkonsums bei Männern insgesamt signifikant höher ausfielen als bei Frauen. So zeigen die Ergebnisse aus dem AUDIT-Fragebogen bei etwa jedem vierten Mann Hinweise auf eine Alkoholstörung, wohingegen nur jede zehnte Frau hiervon betroffen ist. Auch die Ergebnisse zum riskanten Alkoholkonsum zeigen, dass hiervon in etwa jeder fünfte Mann, allerdings nur jede siebte Frau betroffen sind. Dieser Unterschied zwischen Mann und Frau spiegelt sich somit letztendlich auch in der höheren Rate von alkoholassoziierter Morbidität und Mortalität für Männer wieder. Diese liegt für Männer in etwa dreimal höher als für Frauen (Kraus et al. 2015).

Durch diese Zahlen ist es somit auch nicht verwunderlich, dass Erkrankungen im Zusammenhang mit Alkohol in Deutschland einen beträchtlichen Anteil an stationären Aufenthalten in Kliniken aufweisen. Laut Zahlen des statistischen Bundesamtes wurden im Jahr 2015 insgesamt etwa 19,8 Millionen Patienten vollstationär behandelt. Von diesen knapp 20 Millionen behandelten Patienten waren die Herzinsuffizienz mit insgesamt 444.632 Fällen, gefolgt von psychischen und Verhaltensstörungen durch Alkohol, worunter ebenfalls die akute Alkoholintoxikation zählt, mit insgesamt 326.971, sowie Vorhofflimmern- und Flattern mit insgesamt 298.271 Fällen der häufigste Grund für stationäre Aufenthalte (Statistisches Bundesamt 2015).

Von den Patienten, die aufgrund von alkoholassozierten Störungen, behandelt wurden, waren insgesamt 21.907 Kinder und Jugendliche im Alter zwischen zehn und 19 Jahren, welche aufgrund akuten Alkoholmissbrauchs stationär aufgenommen wurden. Davon waren 69 % der Behandelten unter 18 Jahre. Insgesamt entsprechen diese Zahlen allerdings einem Rückgang der Fälle um 2,2 % im Vergleich zum Vorjahr 2014 (Statistisches Bundesamt 2015).

Insgesamt lag im Jahr 2014 die Zahl der durch ausschließlich alkoholbedingte Erkrankungen verursachten Todesfälle bei 14.099. Nach Schätzungen der „Global Burden of Disease Studie“ können weltweit etwa 5 % aller Todesfälle sowie „DALYs“ (disability-adjusted-

Lifeyears), also die durch die Beeinträchtigung verlorenen Lebensjahre, auf Alkoholkonsum zurückgeführt werden (Robert-Koch-Institut 2016b).

### 1.1.3. Ätiologie

Im Laufe der Jahre entwickelten sich viele verschiedene Modelle sowie Vorstellungen über die Entstehung der Alkoholabhängigkeit. Viele dieser Modelle mussten aufgrund mangelnder empirischer Bestätigung erweitert werden, womit deren Geltungsbereich bzw. Gültigkeit immer weiter eingeschränkt wurde (Lindenmeyer 2011).

Fest steht, dass die Alkoholabhängigkeit als eine komplexe psychiatrische Erkrankung mit multifaktorieller Genese angesehen werden kann. Multiple Einflussfaktoren für die Entstehung des Alkoholismus werden diskutiert. Insbesondere scheinen genetische, soziale und diverse individuelle Faktoren wie Persönlichkeitsstruktur und familiäre Herkunft eine zentrale Rolle bei der Entstehung zu spielen. Diese Faktoren werden auf neurobiologischer, lerntheoretischer, psychologischer sowie soziokultureller Grundlage versucht zu erklären (Lindenmeyer 2011).

### 1.1.4. Diagnostik

Im Folgenden Punkt werden die aktuellen Empfehlungen nach der S3-Leitlinie „Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen“ von 2016 erläutert.

Neben den bereits genannten Diagnosekriterien für die Alkoholabhängigkeit nach ICD-10 sowie die alkoholbedingte Störung nach DSM-V werden für die Diagnosestellung, Früherkennung, Beurteilung des Schweregrades sowie des Verlaufs und der Prognose der Alkoholabhängigkeit bzw. der alkoholbedingten Störung sowohl Fragebögen als auch verschiedene laborchemische Zustandsmarker, entweder einzeln oder in Kombination, eingesetzt (Mann et al. 2016). Aber auch die einfache körperliche Untersuchung gibt bereits erste Hinweise auf die Verdachtsdiagnose. So kann mittels des „Alcohol-Clinical-Index“ welcher 17 typische alkoholbedingte Symptome und andere Symptome sowie 13 anamnestische Symptome, die auf eine Alkoholfolgeerkrankung hinweisen, mit einer hohen Wahrscheinlichkeit eine Alkoholstörung diagnostiziert werden (Skinner et al. 1986).

Im Folgenden werden die laborchemischen Zustandsmarker sowie die gängigen Fragebögen näher erläutert:

#### 1.1.4.1. Laborchemische Marker:

Mittels laborchemischer Marker kann sowohl ein akuter (Konsum der letzten Stunden bis maximal Tage) sowie chronischer (Konsum der letzten Wochen bis Monate) Alkoholkonsum detektiert werden. Generell wird zwischen Zustands- („state“) und Verlaufsmarkern („trait“) unterschieden. Bei den Zustandsmarkern kann wiederum zwischen indirekten und direkten

unterschieden werden. Dabei sind nach dem Konsum von Alkohol die direkten Marker positiv, wohingegen die indirekten Marker erst später, beispielsweise bei Organschädigung, positiv werden. Unterschieden werden können direkte und indirekte Marker (Mann et al. 2016).

### **Direkte Marker:**

Hierzu zählen Ethanol sowie verschiedene Metabolite, die unter anderem in der Atemluft, im Blut, sowie im Urin festgestellt werden können. Sie ermöglichen die Feststellung von aktuellem und chronischem Alkoholkonsum. Der Nachweis von Ethylalkohol in Atemluft, Blut oder Urin ist für die Feststellung von aktuellem Alkoholkonsum am einfachsten. Cowan et al. konnten dabei eine hohe Korrelation zwischen Blut- und Atemluftalkohol bestätigen (Cowan et al. 2010). Zum Nachweis des chronischen Alkoholkonsums eignen sich vor allem die Bestimmung von Ethylglukuronid (EtG) in den Haaren, sowie Phosphatidylethanol (PEtH) im Vollblut, wobei die Bestimmung in den Haaren eine größere Aussagekraft bezüglich des Ausmaßes sowie den zeitlichen Verlauf des Alkoholkonsums hat (Mann et al. 2016).

Aufgrund ihrer hohen Sensitivität und Spezifität haben die direkten Biomarker in den letzten beiden Dekaden zunehmend an Bedeutung erlangt und sind in verschiedenen Bereichen, unter anderem zur Klärung der Frage nach der Fahreignung, Teil von etablierten Verfahren (Mann et al. 2016).

**Indirekte Marker** sind vor allem Leberenzyme wie die „Gamma-Glutamyl-Transferase“ (GGT) und „Alanin-Amino-Transferase“ (ALAT/AST) aber auch das „mittlere korpuskuläre Volumen“ (MCV) der Erythrozyten sowie das „Carbohydrat-Defizientes Transferrin (CDT) (Mann et al. 2016). All diese Marker weisen mit unterschiedlich hoher Sensitivität und Spezifität vor allem auf einen chronischen Alkoholkonsum mit einhergehender Schädigung verschiedener Organe bzw. Organsysteme hin (Mann et al. 2016).

### **1.1.4.2. Fragebögen:**

Um ein geeignetes Instrument zur Erfassung von Alkoholabhängigkeit sowie alkoholbedingten Störungen zu erhalten, ist es von größter Bedeutung, dass die entsprechenden Tests die allgemeinen Gütekriterien erfüllen. Am wichtigsten sind hierbei die Erfüllung der Validität, als der Gültigkeit, sowie der Reliabilität, die Zuverlässigkeit mit der ein Test die gesuchte Variable ermittelt. Bezogen auf die Diagnostik der Alkoholstörungen erfüllt, der bereits bei der Vorstellung des Studiendesigns des ESA sowie der Studien des Robert-Koch-Instituts, AUDIT-Fragebogen bzw. dessen Kurzform der AUDIT-C (Bush et al. 1998), diese Kriterien am ehesten, was in mehreren deutschen Studien belegt werden konnte (Mann et al. 2016).

Anders als bei den zuvor genannten Studien, liegt die Empfehlung für den Cut-Off-Punkt zur Diagnosestellung einer alkoholbedingten Störung bzw. Abhängigkeit nach der S3-Leitlinie

anders. Wurde dieser Punkt, zur Detektion dieser Störung in den zuvor genannten Studien mit vier bzw. acht angesetzt, so liegt die generelle Empfehlung nach Mann et. al in Deutschland bei fünf. Allerdings ist dieser Cut-Off-Wert abhängig vom jeweiligen Setting in welchem er erhoben wird, sowie vom Geschlecht. So kann der Wert für weibliche Patienten durchaus auf vier abgesenkt werden (Mann et al. 2016).

Ein weiteres häufig verwendetes Instrument ist der so genannte CAGE-Test, welcher die folgenden vier Fragen beinhaltet:

- 1. **Cut** down drinking  
Have you ever felt you ought to cut down on your drinking?  
Haben Sie schon einmal daran gedacht, Ihren Alkoholkonsum zu reduzieren?
- 2. **Annoyance**  
Have people annoyed you by criticizing your drinking?  
Wurden Sie schon von Leuten bezüglich Ihres Trinkens kritisiert?
- 3. **Guilty**  
Have you ever felt bad or guilty about your drinking? Haben Sie sich jemals schlecht oder schuldig aufgrund Ihres Trinkens gefühlt?
- 4. **Eye Opener**  
Have you ever had a drink first thing in the morning to steady your nerves or get rid of a hangover? Haben Sie schon einmal morgens als erstes Alkohol getrunken, um Ihre Nerven zu beruhigen?

Werden hierbei zwei oder mehr Fragen positiv beantwortet, deutet dies auf einen problematischen Alkoholkonsum bzw. Abhängigkeit hin (Soyka 2005).

Weitere, insbesondere im deutschen Sprachraum, eingesetzte Fragebögen sind der „Münchener Alkoholismus Test“ (MAST) sowie die „Lübecker Alkoholabhängigkeitsskala“ (LAST) (Soyka 2005). Der MAST-Test besteht dabei aus zwei Teilen, einem Selbstbeurteilungsteil mit 24 Items sowie einem Fremdbeurteilungsteil mit sieben Items, wobei dieser um den Faktor vier mehr gewichtet wird. Mit Hilfe des LAST-Test kann insbesondere der Schweregrad der Abhängigkeit bestimmt werden.

Diese Eigenschaften der beiden Testinstrumente unterscheidet diese zu den vorher genannten (Soyka 2005).

### 1.1.5. Verlaufs- und Sonderformen

Unter dem Begriff der Alkoholabhängigkeit werden unterschiedliche Typen der Abhängigkeit mit unterschiedlichen Trinkmustern und Gewohnheiten zusammengefasst. Verschiedene Typologien wurden von Jellinek (1960), von Cloninger (1981/87), von Schuckit (1985) sowie

von Babor (1992) definiert. Die verschiedenen Typologien werden durch bestimmte Faktoren und Variablen erfasst.

Die Typologie nach Jellinek (1960) erschien in seinem Werk „The Disease Concept of Alcoholism“ wobei er  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -, sowie  $\varepsilon$ -Typen voneinander unterschied. Die Einteilung geschieht dabei anhand von Trinkmustern, Abhängigkeitstyp, sowie Trinkkontrolle (Jellinek 1960). Klinisch relevant sind insbesondere der Gamma-Typ (süchtiger Trinker) sowie der Delta-Typ („Spiegeltrinker“). Während beim erstgenannten zuerst eine psychische gefolgt von einer körperlichen Abhängigkeit mit Kontrollverlust aber der Fähigkeit zur Abstinenz eintritt, konsumiert der Delta-Typ kontinuierlich und rauscharm bei psychischer Abhängigkeit ohne Abstinenz und Kontrollverlust (Soyka 2005).

Die Typologie nach Schuckit (1985) hingegen unterscheidet den primären vom sekundären Alkoholismus. Dabei tritt die Abhängigkeit beim primären Typ vor dem Auftreten anderer psychischer Störungen auf, beim sekundären Typ steht die Alkoholabhängigkeit im Zusammenhang mit einer psychischen Grunderkrankung, insbesondere Persönlichkeitsstörungen mit antisozialen Tendenzen (Schuckit 1985, Soyka 2005).

Cloninger (1981) zog für die Erstellung seiner Typologie Familien- und Adoptionsstudien heran, um somit den Einfluss von genetischen und biologischen Variablen zu berücksichtigen. Dabei unterschied er einen Typ-I, welcher eher von Umweltfaktoren abhängig ist, von einem Typ-II der eher genetisch geprägt ist. Typ-I-Abhängige, welche unter beiden Geschlechtern vorkommen, sind gekennzeichnet durch einen späten Beginn nach dem 25. Lebensjahr und einer eher milden Verlaufsform, wohingegen Typ-II-Abhängige überwiegend Männer betreffen, früh auftreten (vor dem 25. Lebensjahr) und eher schwerwiegend verlaufen (Cloninger et al. 1981, Soyka 2005).

Clusteranalysen waren die Grundlage für die von Babor (1992) erstellte Typologie. Er unterschied ähnlich wie Cloninger und Schuckit zwei Typen von Abhängigen, einen Typ A mit spätem Beginn (30-34 Jahre), geringer Abhängigkeit sowie geringer psychiatrischer Komorbidität und guter therapeutischer Prognose, und einen Typ B mit frühem Beginn (vor dem 21. Lebensjahr), stark ausgeprägter Abhängigkeit sowie hoher psychiatrischer Komorbidität und schlechter therapeutischer Prognose (Babor et al. 1992, Soyka 2005).

### **1.1.6. Komplikationen und Folgen des Alkoholkonsums**

Langjähriger Alkoholkonsum mit Abhängigkeit bleibt nicht ohne Folgen. Neben akuten Komplikationen, die bei Absetzen bzw. Entzug auftreten, gibt es eine große Zahl von körperlichen Auswirkungen des Alkoholkonsums. Klassische und im Allgemeinen bekannten sind die Auswirkungen des Alkohols insbesondere auf die Leber, die auf den jahrelangen Konsum mit fibrotischem Umbau, und im Endstadium mit einer Zirrhose, reagiert (Herold 2017). Das Robert-Koch-Institut hat darüber hinaus im Gesundheitsbericht eine ganze

Reihe von Erkrankungen aufgeführt, die zu 100 % auf den übermäßigen Alkoholkonsum zurückzuführen sind. Im Folgenden werden zunächst die akuten Komplikationen und körperlichen Folgen, im Anschluss die Auswirkungen auf Wirtschaft, Gesellschaft und Sozialwesen erläutert.

### **1.1.6.1. Alkoholentzugssyndrom (ICD-10: F10.3):**

Häufigste Komplikation durch chronischen Alkoholkonsum ist das so genannte Alkoholentzugssyndrom. Beginn der Symptomatik ist in der Regel wenige Stunden nach dem letzten Alkoholkonsum bzw. bei schwer ausgeprägter Abhängigkeit bereits beim Abfall der Blutalkoholkonzentration. Ohne Behandlung dauert das Alkoholentzugssyndrom einige Tage bis maximal eine Woche (Soyka 2005). Symptome betreffen neben dem somatisch-internistischen, auch das vegetative, neurologische sowie psychische System. Am häufigsten lassen sich der alkoholische Tremor, insbesondere an den Händen, Zunge und Augenlidern, gastrointestinale Syndrome sowie Störungen des Herz-Kreislaufsystems beobachten. Pathophysiologisch liegt die verstärkende Wirkung von Alkohol auf inhibitorische Neurotransmitter wie GABA, sowie die hemmende Wirkung auf exzitatorische Neurotransmitter zu Grunde. Beim Absetzen von Alkohol kommt es dadurch zu einer überschießenden Gegenregulation der jeweiligen Systeme mit entsprechender vorher genannten Symptomatik (Soyka 2005).

### **1.1.6.2. Alkoholentzugsdelir (ICD-10: F10.4, DSM-IV: 201.0):**

Eine besonders häufige sowie vital bedrohliche und schwerwiegende Komplikation bei Alkoholabhängigen ist das so genannte Alkoholentzugsdelir. Unter den verschiedenen Subtypen der Delirs ist dieses dasjenige, das klinisch am häufigsten beobachtet werden kann. Beginn des Alkoholentzugsdelirs ist in der Regel drei bis vier Tage nach absetzen des Konsums und wird häufig durch einen epileptischen Anfall, wobei es sich hierbei nahezu immer um einen Grand-Mal-Anfall handelt, eingeleitet (Soyka 2005).

Das Delir äußert sich insbesondere mit Bewusstseins- und Orientierungsstörungen, psychomotorische Unruhe, Angst sowie verschiedener psychiatrischer Symptomatik. Dabei wird es wiederum von ausgeprägten neurologischen, somatischen, vegetativen sowie kognitiven Symptomen begleitet. Pathophysiologischer Mechanismus des Alkoholentzugsdelirs ist nicht abschließend geklärt, wobei ein ähnlicher Mechanismus wie beim Alkoholentzugssyndrom, vermutet wird. Für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Alkoholentzugsdelirs spielt insbesondere der Trinkstil eine Rolle. Patienten, die hauptsächlich hochprozentige Alkoholika wie Spirituosen konsumieren, sind gefährdeter als reine „Bier- und Weintrinker“ (Soyka 2005).

### **1.1.6.3. Körperliche Folgen**

Der regelmäßige Konsum von Alkoholmengen, welche die Grenze des risikoarmen Konsums überschreitet, wirkt sich aufgrund der toxischen Wirkung des Alkohols, in chronischen Gewebe- und Organschäden, auf den Organismus aus. Weltweit gesehen gehört der riskante Alkoholkonsum zu den fünf häufigsten Ursachen für Krankheit, Beeinträchtigungen und Tod und ist mitverantwortlich für mehr als 200 Erkrankungen sowie vieler Verletzungen (Robert-Koch-Institut 2016b). Darüber hinaus gibt es Krankheiten, die zu einhundert Prozent durch den Konsum von Alkohol verursacht werden. So hat das Statistische Bundesamt zusammen mit dem Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) eine Liste mit 17 Erkrankungen, welche verschiedene Organe und Organsysteme betreffen, erstellt, die hierunter fallen:

- Alkoholinduziertes Pseudo-Cushing-Syndrom
- Niazinmangel (alkoholbedingte Pellagra)
- Psychische und Verhaltensstörung durch Alkohol
- Degeneration des Nervensystems durch Alkohol
- Alkohol-Polyneuropathie
- Alkoholmyopathie
- Alkoholische Kardiomyopathie
- Alkoholgastritis
- Alkoholische Leberkrankheit
- Alkoholinduzierte akute Pankreatitis
- Alkoholinduzierte chronische Pankreatitis
- Schädigung der Feten und Neugeborenen durch Alkoholkonsum der Mutter
- Alkohol-Embryopathie

(Robert-Koch-Institut 2016b).

### **1.1.6.4. Sonstige Folgen des übermäßigen Alkoholkonsums:**

Neben rein körperlichen Folgeschäden des übermäßigen und chronischen Alkoholkonsums, hat der Konsum auf verschiedenen anderen Ebenen direkte sowie indirekte Folgen.

Die individuellen sozioökonomischen Folgen reichen dabei von Stigmatisierung des Betroffenen, über familiäre Probleme, sozialem Rückzug und Ausgrenzung bis hin zum Verlust des Arbeitsplatzes (Robert-Koch-Institut 2016b). Aber nicht nur individuelle Folgen für den einzelnen sind der Alkoholabhängigkeit geschuldet, auch die Folgen für die Gesellschaft sind groß: Neben der Schädigung Dritter durch Gewalt und Unfälle, spielen hier insbesondere die wirtschaftlichen Folgen eine große Rolle (Robert-Koch-Institut 2016b).

Die jährlichen Kosten, die in Zusammenhang mit Alkohol verursacht werden, belaufen sich auf etwa 40 Milliarden Euro. Etwa ein Viertel hiervon sind direkte Kosten, welche vom



Gesundheitssystem getragen werden. Der Rest wird durch indirekte Kosten, wie Fehlzeiten am Arbeitsplatz, Frühberentung, sowie den Verlust von Lebensqualität, verursacht (Robert-Koch-Institut 2016b, Effertz 2015).

### **1.1.7. Therapie der Alkoholabhängigkeit**

Allgemein sieht die Therapie der Alkoholabhängigkeit neben der pharmakologischen Therapie, insbesondere zum Entzug und zur Rückfallprophylaxe, vor allem psychotherapeutische Therapieansätze vor.

Die Behandlung verläuft in der Regel in drei Phasen und kann sowohl im voll- als auch im teilstationären sowie ambulanten Setting durchgeführt werden:

#### **1. Phase: Entzugsbehandlung:**

Die Entzugsbehandlung findet, aufgrund der sichereren Handhabbarkeit der körperlichen Entzugserscheinungen, in der Regel im stationären Bereich statt und hat eine Dauer von etwa drei bis sieben Tagen. Im Rahmen der körperlichen Entgiftung, die mit Entzugssymptomatik und Krampfanfällen einhergehen kann, kann hierbei pharmakologisch eingegriffen werden (s.u.).

Im Rahmen eines „qualifizierten Entzugs“, haben die Patienten die Möglichkeit neben des rein körperlichen Entzugs ein psychosoziales Unterstützungsprogramm in Anspruch zu nehmen. Während einer Dauer von ca. 14 Tagen werden hierbei Gruppentherapien, Informationsveranstaltungen sowie Maßnahmen zur Entspannung und Ablenkung angeboten, mit dem Ziel den Patienten auf die weiteren Phasen vorzubereiten und eine dauerhafte Abstinenz zu sichern (Lindenmeyer 2011).

#### **2. Phase: Entwöhnungsbehandlung/Postakutbehandlung:**

Dieser Teil der Behandlung findet sowohl im stationären als auch im teilstationären sowie ambulanten Setting statt und dauert in der Regel mehrere Monate. Ziel der Entwöhnungsbehandlung ist die Stabilisierung des Patienten, dass bedeutet den Patienten trotz etwaiger sozialer sowie beruflicher Schwierigkeiten vor dem Rückfall zu bewahren. Hierfür stehen eine große Möglichkeit von psychotherapeutischen sowie sozialtherapeutischen Therapieangeboten zur Verfügung (Lindenmeyer 2011).

#### **3. Phase: Nachsorge**

Im Anschluss an die Entzugs- und Entwöhnungsbehandlung schließt sich die Phase der Nachsorge. Dieser Phase der Entzugsbehandlung kommt besondere Bedeutung zu, da insbesondere das erste Jahr nach dem Entzug das größte Risiko für einen Rückfall birgt. Hierbei stehen dem Patienten, insbesondere im ambulanten Setting, eine Reihe von Behandlungsangeboten zur Verfügung. Insgesamt sollte diese Phase etwa zwei bis sechs Monate in Anspruch nehmen. Ziel ist es den Patienten langfristig zu stabilisieren um somit eine dauerhafte Abstinenz zu gewährleisten (Lindenmeyer 2011).

**Medikamentöse Behandlung:**

Medikamente kommen im Rahmen der Therapie der Alkoholabhängigkeit regelmäßig zum Einsatz. Hierbei wird unterschieden zwischen Pharmaka die während des Entzugs eingesetzt werden um die körperlichen Entzugsserscheinungen zu lindern und Pharmaka, die die Abstinenz, so genannte „Anti-Craving-Substanzen“, erhalten sollen (Lindenmeyer 2011). Im Folgenden werden zuerst die gängigen Medikamente während der Entgiftung, und im Anschluss die gängigen Anti-Craving-Substanzen näher erläutert.

**Pharmaka zur Entzugsbehandlung:**

Durch die Abhängigkeit von Alkohol können bei dessen Absetzen erhebliche Nebenwirkungen auftreten. Diese auch unter dem Begriff „Entzugsserscheinungen“ zusammengefassten Symptome sind individuell verschieden und können in ihrer Ausprägung bis zur Lebensbedrohung reichen. Ziel der pharmakologischen Behandlung ist es diese Symptome zu lindern um somit akute und langfristige Komplikationen zu vermeiden. Hierfür werden in Deutschland drei Substanzklassen vorrangig eingesetzt.

- **Benzodiazepine:**

Benzodiazepine greifen in den Transmitterstoffwechsel des ZNS ein, indem sie über eine Bindung an den GABA-A-Rezeptor die inhibitorische Wirkung von GABA verstärken, wodurch sie eine anxiolytische, antikonvulsive und hypnotische Wirkung haben (Karow und Lang-Roth 2017).

Diese Arzneimittelgruppe wird weltweit am häufigsten zur Entzugsbehandlung eingesetzt. Insbesondere reduzieren sie die Häufigkeit und Schwere von Entzugssymptomen wie Tremor und Schlafstörungen, sowie Entzugskomplikationen wie Delirs und Krampfanfälle (Mann et al. 2016).

- **Clomethiazol:**

Clomethiazol zählt zur Wirkstoffgruppe der Sedativa. Seine Wirkung beruht ähnlich wie die der Benzodiazepine auf einer verstärkten Wirkung von GABA im ZNS, wodurch es ähnliche Wirkungen hervorruft (Lüllmann et al. 2016).

In Deutschland zählt es neben den Benzodiazepinen zur ersten Wahl bei der Behandlung des Alkoholentzugssyndroms- und Delirs. Aufgrund seines Missbrauchs- und Abhängigkeitspotentials sowie seiner geringen therapeutischen Breite ist seine Zulassung auf die kontrollierte stationäre Bedingung begrenzt. Zudem darf es nicht mit Benzodiazepinen kombiniert werden (Mann et al. 2016).

- **Antikonvulsiva:**

Antikonvulsiva wirken über verschiedene Mechanismen auf Rezeptoren und Ionenkanäle im ZNS ein und erhöhen die Krampfschwelle durch Senkung der neuronalen Aktivität (Karow und Lang-Roth 2017).

Nach aktueller Studienlage gibt es laut S3-Leitlinie noch keine generelle Empfehlung für Antikonvulsiva zum Einsatz für die Therapie des Alkoholentzugssyndroms sowie Entzugskomplikationen. Bislang wird nur Carbamazepin zur Anfallsverhütung beim Entzugssyndrom eingesetzt (Mann et al. 2016).

### **Anti-Craving-Substanzen:**

Während der Entwöhnungsphase werden diese Pharmaka häufig zur Unterstützung zum Erhalt der Abstinenz eingesetzt. Ziel ist dabei, durch den gezielten Einsatz der Medikamente, das Verlangen nach der Substanz zu reduzieren und somit die Abstinenzraten zu erhöhen (Lindenmeyer 2011). In Deutschland werden vor allem zwei Pharmaka hierfür eingesetzt:

- **Acamprosate (Campral)**

Acamprosate wirkt inhibitorisch auf das ZNS indem es zum einen die exzitatorische Wirkung von Glutamat hemmt und die inhibitorische Wirkung von GABA und Taurin fördert (Lindenmeyer 2011).

Studienanalysen der S3-Leitlinie zeigten einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Abstinenz in einem Zeitraum von sechs bis zwölf Monaten bei Patienten, die mit Acamprosate im Vergleich zu Patienten, die nicht mit Acamprosate behandelt wurden. Das Relative Risiko (RR) betrug 0,83, womit die Wirkung von Acamprosate belegt wurde. Des Weiteren zeigte die Behandlung mit Acamprosate signifikante Effekte hinsichtlich des Rückfalls zum schweren Trinken; RR = 0,95 nach drei, RR = 0,81 nach sechs, RR = 0,96 nach zwölf Monaten (Mann et al. 2016).

- **Naltrexon (Adepend)**

Naltrexon zählt zu den Opiatantagonisten. In seiner Rolle als Anti-Craving-Substanz blockiert es die positive Wirkung von Alkohol auf das Belohnungssystem, wodurch die Sensitivierung auf die Transmittersysteme entfallen soll (Lindenmeyer 2011).

Um die Wirksamkeit von Naltrexon zu belegen wurden für die S3-Leitlinie wiederum Studienanalysen durchgeführt. Dabei wurde die Wirksamkeit von Naltrexon mit einem Placebo und Acamprosate verglichen. Hinsichtlich des Zeitraums bis zum ersten Rückfall sowie der Anzahl an schweren Trinktagen konnten kleine, allerdings signifikante Effekte von Naltrexon erfasst werden. Die Kombination von Naltrexon mit Acamprosate hingegen zeigte keine signifikanten Unterschiede zur Monotherapie mit Naltrexon (Mann et al. 2016).

Des Weiteren werden die Pharmaka Disulfiram (Antabus), allerdings nur als OFF-Label-Use sowie Nalmefen in der S3-Leitlinie erwähnt.

### **Psychotherapeutische Behandlung:**

Hinsichtlich der psychotherapeutischen Behandlung der Alkoholabhängigkeit wurden auch Studienanalysen für die Empfehlungen nach der aktuellen S3-Leitlinie durchgeführt. Dabei stellten sich hinsichtlich der psycho- und sozialtherapeutischen Therapieansätze

insbesondere motivationale Interventionsansätze im Sinne eines „Motivational Interviewing“ zur Förderung der Krankheitseinsicht und Behandlungsmotivation, sowie kognitive Verhaltenstherapien im Sinne von Verhaltenstherapie, Angehörigenarbeit, Paartherapie, psychodynamische Kurzzeittherapie, als besonders wirksam heraus (Mann et al. 2016).

### 1.1.8. Prognose

Im Jahr 2014 verstarben in Deutschland insgesamt 14.095 Erwachsene Patienten an den Folgen des Alkoholkonsums. Mit etwa dreiviertel aller alkoholbedingten Todesfälle sind Männer deutlich häufiger davon betroffen als Frauen. Dabei nimmt die Sterblichkeit ab einem Alter von 35 – 44 deutlich zu und erreicht ab einem Alter von 55 – 64 den Höhepunkt (Robert Koch-Institut 2016a). Die Wahrscheinlich innerhalb eines Zeitraums von vier Jahren zu versterben beträgt je nach Untersuchung zwischen 7,6 und 18 %. Somit weisen Alkoholabhängige eine Übersterblichkeit um den Faktor vier bis acht auf. Insgesamt weist die alkoholbedingte Mortalität einen deutlichen Rückgang im Zeitverlauf auf. Waren 1998 noch 29,1 Sterbefälle pro 100.000 männlichen Einwohnern auf den Alkoholkonsum zurückzuführen, waren es im Jahr 2014 nur noch 20,1 Sterbefälle. (vgl. Frauen: 9,0/100.000 im Jahr 1998, 6,5/100.000 im Jahr 2014) (Robert Koch-Institut 2016a). Insgesamt nahm auch der Anteil an Personen, welche Alkohol in riskanten Mengen konsumieren, im Zeitverlauf von 30 Jahren ab (Kraus et al. 2013).

Darüber hinaus führt übermäßiger Alkoholkonsum in Deutschland jährlich zu etwa 92.000 Fällen von Arbeitsunfähigkeit und Invalidität, sowie in etwa 6.500 Fällen zur Frühberentung (Lindenmeyer 2016).

In etwa 20% der Fälle kommt es zu einer Spontanremission der Abhängigkeit (Lindenmeyer 2016).

Die Erfolgsraten der verschiedenen Formen der Entwöhnungstherapien sind individuell verschieden. Allerdings gibt es Faktoren, welche die Prognose günstig beeinflussen können und somit die Erfolgsraten erhöhen. Dabei profitieren die Patienten insbesondere von Ersatzabhängigkeiten (keine Suchtmittel), zum Beispiel Zugehörigkeit zu einer religiösen Gemeinschaft, regelmäßiger Besuch von Selbsthilfegruppen, soziale und medizinische Unterstützung, sowie Wiederherstellung der Selbstachtung bei den Betroffenen. Faktoren die sich negativ auf die Prognose auswirken und somit den Rückfall begünstigen sind dabei vor allem unangenehme Gefühlszustände wie Trauer, Einsamkeit, Depression, Ärger- und Konfliktsituationen sowie soziale Verführungen durch andere Abhängige oder Familienangehörige/Freunde (Lindenmeyer 2016).

## **1.2. Neuroanatomie**

Zahlreiche neuronale Strukturen und Neurotransmitter sind bei der Entstehung und Aufrechterhaltung der Substanzabhängigkeit involviert. Dabei sind sowohl umschriebene anatomische Hirnareale als auch neuronale Netzwerke zwischen verschiedenen funktionellen neuronalen Systemen aktiv. Im Laufe der Zeit kommt es darüber hinaus zu Veränderungen im Transmitterhaushalt des Gehirns, was sich in einer veränderten Rezeptordichte als auch einer veränderten Affinität der Transmitter widerspiegelt (Kensche et al. 2010). Mittels moderner bildgebender Verfahren wie beispielsweise der funktionellen Magnetresonanztomographie können diese umschriebenen Areale als auch Netzwerke mit hoher räumlicher Auflösung detektiert werden.

### **1.2.1. Neuronale Komponenten der Abhängigkeit**

Studien beschäftigen sich mittels bildgebender Verfahren an der Detektion von neuronalen Komponenten, welche bei Abhängigkeit von zentraler Bedeutung sind. Um die spezifischen Strukturen und Netzwerke zu identifizieren, werden in den meisten Studien, während der Bildgebung, suchtspezifische Hinweisreize („Cues“) in verschiedener Form (visuell, akustisch, taktil etc.), sowie neutrale Reize präsentiert (Jasinska et al. 2014). Hierdurch lassen sich Aktivitätsänderungen in umschriebenen Hirnarealen als Reaktion auf die Cues beobachten (cue-reactivity). In einem Großteil der Studien konnten dabei Veränderungen der Aktivität vor allem in Hirnzentren, welche an emotionalen, kognitiven und motivationalen Prozessen beteiligt sind, gezeigt werden (Chiamulera 2005).

### **1.2.2. Neuronale Komponenten der Alkoholabhängigkeit**

In den vergangenen zehn Jahren untersuchten zahlreiche Studien mittels moderner Bildgebung wie Patienten mit Alkoholabhängigkeit auf Alkohol-assoziierte Cues reagieren (Schacht et al. 2013).

Heinz et al. (2004) untersuchten in ihrer Studie elf alkoholabhängige Patienten nach der Entgiftung und 13 gesunde Kontrollprobanden. Dabei interessierten sie sich unter anderem dafür, ob sich die Patienten hinsichtlich ihrer Reaktion auf Alkohol-assoziierte cues, von den gesunden Probanden unterschieden. Deutlich stärkere Aktivierungen im medialen präfrontalen Kortex sowie im Striatum der Patienten im Vergleich zu den Probanden, waren das Ergebnis. Des Weiteren konnten sie zeigen, dass craving mit erhöhter cue-induzierter Aktivität vor allem im anterioren cingulären Kortex (ACC) und medialen präfrontalen Kortex einhergeht (Heinz et al. 2004).

Wrase und Kollegen (2002) konnten mit einem ähnlichen Design eine Aktivierung von Hirnarealen, welche an visuellen emotionalen Prozessen beteiligt sind, wie zum Beispiel der Gyrus fusiformis, nachweisen. Des Weiteren zeigten sich cue-assoziierte Aktivierungen in

Teilen des Belohnungszentrums, insbesondere der Basalganglien und dem orbitofrontalen Kortex (OFC), sowie weiteren Arealen im frontalen und parietalen Kortex, welche mit Aufmerksamkeitsfunktionen assoziiert sind. Hierfür wurden sechs abstinenten Patienten mit Alkoholabhängigkeit sowohl alkohol-assoziierte als auch neutrale (abstrakte) Bilder, während fMRT-Aufnahmen, gezeigt (Wrase et al. 2002). Des Weiteren führten Wrase und Kollegen (2007) eine Studie durch, in welcher sie Veränderungen des Belohnungssystems bei alkoholabhängigen Patienten nach der Entgiftung untersuchten. Hierfür rekrutierten sie jeweils 16 Patienten mit Alkoholabhängigkeit und 16 gesunde Kontrollprobanden, welche zwei verschiedene Paradigmen durchliefen. Beim ersten Paradigma wurden Alkohol-assoziierte Bilder und affektiv neutrale Bilder gezeigt. Beim zweiten Paradigma hatten die Probanden die Möglichkeit, mittels einer Aufgabe entweder Geld zu gewinnen oder zu verlieren, wobei die Hirnaktivierung während der Antizipation von Geldgewinn und Geldverlust, im Sinne eines monetären Anreizes, untersucht wurde. Für beide Paradigmen wurde die Assoziation des Alkoholverlangens mit neuronaler Aktivierung bewertet. Dabei zeigten alkoholabhängige Patienten, trotz gleicher Leistung beim Spiel, bei der Erwartung eines Geldgewinnes eine reduzierte Aktivität des ventralen Striatums im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden. Jedoch kam es während der Cue-Präsentation bei der Versuchsgruppe zu einer Aktivierung dieses Bereiches. Beides, sowohl die reduzierte Aktivierung bei der Erwartung eines Geldgewinns, als auch die Aktivitätssteigerung während der Cue-Präsentation korrelierten mit erhöhtem craving bei den alkoholabhängigen Probanden, jedoch nicht in der Kontrollgruppe (Wrase et al. 2007).

In einer weiteren Bildgebungs-Studie verabreichten George et al. (2001) zehn unbehandelten Patienten mit Alkoholabhängigkeit und zehn Kontrollprobanden, die gelegentlich Alkohol in Gesellschaft konsumieren, eine definierte Menge Alkohol bevor sie eine neun-minütige Präsentation von Bildern alkoholischer und nicht-alkoholischer Getränke sahen. Vor und nach der Alkoholgabe sowie nach der Bilderpräsentation mussten die Teilnehmer ihr subjektives craving bewerten. Dabei zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Gruppen, bezüglich des subjektiven Craving als auch der neuronalen Reaktionen: Patienten mit Alkoholabhängigkeit zeigten eine deutliche Aktivitätszunahme im linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) und im anterioren Thalamus, also Arealen, welche mit Emotionsregulation, Aufmerksamkeit und Appetitverhalten assoziiert sind, sowie eine erhöhte Craving-Rate im Vergleich zur Kontrollgruppe, welche keine Aktivierungen in diesen Regionen sowie eine geringere Craving-Rate zeigten (George et al. 2001). Bei Myrick et al. (2004) ergab eine Studie mit vergleichbaren Experimentalbedingungen- und Aufbau in der Patientengruppe im Gegensatz zur Kontrollgruppe einen Anstieg der Craving-Rate sowie eine deutliche Aktivitätszunahme im präfrontalen Kortex sowie im anterioren limbischen System.

Darüber hinaus korrelierte die Aktivität im linken Nucleus Accumbens, anterioren cingulären Kortex und linken orbitofrontalen Kortex mit der subjektiven craving-Rate. Diese Effekte konnten bei der Kontrollgruppe nicht beobachtet werden (Myrick et al. 2004).

Des Weiteren beschäftigten sich Myrick und Kollegen (2010) mit der Wirkung von Aripiprazol hinsichtlich seiner Wirkung auf cue-induzierte Hirnaktivierung. In einem ähnlichen Studienaufbau wie in ihrer vorherigen Studie sowie der Studie von George et al. (2001), verabreichten sie den Probanden Alkohol, bevor diese Bilder von alkoholischen und nicht-alkoholischen Getränken sowie neutrale Bilder betrachteten. Hierfür teilten sie unbehandelte alkoholabhängige Patienten randomisiert in zwei Gruppen ein. Eine Gruppe erhielt während des Studienzeitraums von 14 Tagen Aripiprazol bis 15 mg, die andere Gruppe erhielt ein Placebo. Aripiprazol ist ein partialer Dopamin-Agonist und soll sowohl die Trinkmenge als auch das Verlangen nach Alkohol reduzieren. Während des Studienzeitraumes sowie während der Bildpräsentation sollten die Probanden ihr Verlangen nach Alkohol bewerten. Die Placebo-Gruppe reagierte mit deutlicher Aktivitätssteigerung im ventralen Striatum, insbesondere im Nucleus Accumbens, welcher ein wichtiger Bestandteil des Belohnungssystems ist, sowie einem stärkeren Drang nach Alkohol. Im Vergleich dazu war keine cue-induzierte Aktivierung in dieser Region sowie eine geringere craving-Rate in der Aripiprazol-Gruppe zu beobachten (Myrick et al. 2010).

Des Weiteren konnten Grüsser et al. (2004) in ihrer Studie zeigen, dass eine ausgeprägte Aktivierung im ACC sowie im DLPFC bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit, während der Präsentation von alkohol-assoziierten Bildern, mit der Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls sowie der Trinkmenge korreliert (Grüsser et al. 2004).

Zahlreiche weitere Studien, die sich mit dieser Thematik beschäftigt haben, kommen dabei zu ähnlichen Ergebnissen wobei sich insbesondere der präfrontale Kortex mit dem anterioren cingulären Kortex (ACC) und dem dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) sowie die Insula als zentrale Strukturen der Abhängigkeit herauskristallisieren. Diese Strukturen sind insbesondere bei der Verarbeitung von emotionalen, motivationalen, kognitiven sowie Gedächtnisprozessen beteiligt und sind teilweise Bestandteile des körpereigenen Belohnungssystems, welches wiederum bei der Entstehung und Aufrechterhaltung der Abhängigkeit von zentraler Bedeutung sind (Kensche et al. 2010). Aufgrund der herausragenden Bedeutung der genannten Strukturen bei der Alkoholabhängigkeit wurden diese als „region of interest“ (ROI) in der vorliegenden Studie definiert, wobei die Auswahl anhand der individuell größten Aktivierung erfolgte.

### 1.3. Neurofeedback

Im Allgemeinen beschreibt der Begriff des Biofeedbacks bzw. Neurofeedback, die Rückmeldung neuronaler Signale bzw. Vorgänge. Dabei werden physiologische Prozesse,

die nicht oder nur teilweise durch Sinnesorgane erfasst werden, der bewussten Wahrnehmung zugänglich gemacht. Der Patient soll über diese Rückmeldung lernen, bewusst Kontrolle über unwillkürliche und unbewusst ablaufende neuronale Prozesse zu erlangen, und diese in Richtung eines therapeutischen Ziels hin ausüben (Schneider und Fink 2013). Die lerntheoretische Grundlage des Neurofeedbacks liegt in der operanten Konditionierung (Caria et al. 2012, Karch et al. 2015). Dabei wird einem Individuum bei bestimmten Verhaltensweisen verschiedene Verstärker, wie Belohnung oder Bestrafung, präsentiert. Eine gewünschte Rückmeldung über neuronale Prozesse, zum Beispiel die Aktivitätsreduzierung einer bestimmten Hirnregion, dient dabei als positiver Verstärker, mit dem Ergebnis, das das entsprechende Verhalten gestärkt und folglich öfters gezeigt wird. Eine unerwünschte Rückmeldung, wie die Aktivitätssteigerung in einer bestimmten Hirnregion, dient dabei als negativer Verstärker, im Sinne einer „Bestrafung“. Folglich wird dieses Verhalten weniger gezeigt (Caria et al. 2012). Seit 1960 konnten mehrere Studien den Effekt von Neurofeedback mittels Elektroenzephalografie (EEG) auf die willentliche und bewusste Steuerung verschiedener Hirnareale aufzeigen. Das Neurofeedback mittels EEG wird auch angeboten als Therapieergänzung einiger neurologischer und psychiatrischer Störungen wie zum Beispiel der Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung (ADHS) (Lee und Jung 2017) sowie zur Verminderung epileptischer Aktivität (Walker und Kozlowski 2005). Einschränkungen fand diese Art des Neurofeedbacks allerdings in der geringen räumlichen Auflösung der entsprechenden Areale, sowie der beschränkten Darstellbarkeit tiefer gelegener Hirnstrukturen (Ruiz et al. 2014).

### **1.3.1. Neurofeedback mittels real-time funktioneller Magnetresonanztomographie**

Technische Entwicklungen ermöglichen es, die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) in Echtzeit für ein spezifisches, individuelles und vor allem räumlich eng umschriebenes Neurofeedback zu nutzen. Hat es zu Beginn der fMRT-Forschung Stunden bis Tage gedauert, die akquirierten Daten offline zu verarbeiten, waren Cox und Kollegen (1995) die ersten, die mittels Verarbeitungsalgorithmen eine online und nahezu Echtzeit-Verarbeitung der fMRT-Daten ermöglichten (Cox et al. 1995). In weiterführenden Studien konnten die online Bildaufnahmen- und Verarbeitungen, insbesondere in den Punkten Qualität, Geschwindigkeit, Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis (CNR) sowie Kopfbewegungskorrekturen verbessert werden (Gembris et al. 2000, Cox und Jesmanowicz 1999, LaConte et al. 2007, Mathiak und Posse 2001, Yoo et al. 1999)

Der Prozess des rtfMRT-Neurofeedbacks umfasst neben dem Probanden, die Signalerfassung, die Vorverarbeitung, die Signalanalyse und letztendlich das Feedback (Ruiz et al. 2014). Dieses System ermöglicht es, Informationen aus dem BOLD-Signal in Echtzeit zu extrahieren, diese Information dem Probanden als kontingentes Feedback zur



Verfügung zu stellen und ihm somit die Einflussnahme auf die Hirnaktivität zu ermöglichen (Ruiz et al. 2014). Das Feedback kann dem Probanden dabei sowohl kontinuierlich, wie in den meisten aktuellen Studien, aber auch intermittierend präsentiert werden (Yoo und Jolesz 2002, Johnson et al. 2012).

Die erste erfolgreiche Anwendung des Neurofeedbacks mittels rtfMRT gelang Posse und Kollegen im Jahr 2003. Sie konnten nachweisen, dass eine willentliche Kontrolle der Amygdalaaktivität einen Einfluss auf die emotionale Verarbeitung hat. Die Probanden hatten dabei die Aufgabe, bestimmte Stimmungszustände (neutral und traurig), unterstützt durch die Präsentation von Bildern verschiedener Gesichtsausdrücke, selbst zu induzieren. Dabei wurde den Probanden nach jedem Versuch verzögert (30 s) die Amygdala-Aktivierung verbal rückgemeldet. Alle Probanden konnten einen traurigen Stimmungszustand induzieren und ihre subjektive Stimmungs-Bewertung korrelierte mit der Amygdala-Aktivierung. Jedoch konnte im Endeffekt nicht nachgewiesen werden, ob die Aktivierung der Amygdala durch die gezeigten Bilder oder tatsächlich durch die Selbstinduktion hervorgerufen wurde (Posse et al. 2003). Auch Weiskopf et al. (2003) konnten die Modulierbarkeit des BOLD-Signals im ACC mittels rtfMRT-Neurofeedback nachweisen. Allerdings korrelierte die Aktivitätsänderung nicht mit einer umschriebenen Veränderung im Verhalten. Dennoch war diese Studie einer der ersten überzeugenden Beweise dafür, dass die Aktivität in umschriebenen Hirnarealen mit unmittelbarem Feedback beeinflusst werden kann (Weiskopf et al. 2003).

Dass die bewusste Einflussnahme auf die Aktivitätsveränderung in umschriebenen Arealen mit einer Verhaltensveränderung einhergeht, konnte durch Caria et al. (2007 & 2010) belegt werden. Dabei untersuchten sie die Beziehung zwischen der Selbstregulation von Hirnaktivität und emotionalen Verhalten. In vier Neurofeedback-Sitzungen wurden Probanden dazu angeleitet, die BOLD-Antwort in der linken anterioren Insula, während der Präsentation von neutralen und negativ emotionalen Bildern, zu modulieren und darüber hinaus die emotionale Wertigkeit des jeweiligen Bildes zu bewerten. Als Ergebnis zeigte sich, dass die Probanden in der Lage waren die Aktivität in der Zielregion signifikant zu erhöhen. Dabei korrelierten die Verhaltensdaten, die zeigten, dass die Probanden eine signifikante Zunahme der negativen Valenzbewertung der aversiven Bilder im Verlauf der Trainingseinheiten aufwiesen, mit der Zunahme des BOLD-Signals in der linken anterioren Insula. Letztendlich zeigte diese Studie, dass eine bewusste Aktivitätsregulation der paralimbischen Regionen wie der Insula durch Neurofeedback möglich ist und dadurch eine spezifische emotionale Reaktion moduliert werden kann (Caria et al. 2007, 2010).

Der Effekt des Neurofeedbacks via real-time fMRT wird in zahlreichen Studien zu verschiedenen klinischen Fragestellungen und Erkrankungen bzw. Störungen, weiter untersucht. Dabei wird die Bedeutung des Feedbacks bei der Aktivitätsmodulation neben Arealen der Emotionsverarbeitung (Veit et al. 2012, Hamilton et al. 2011, Zotev et al. 2011)

insbesondere für den Motorkortex (deCharms et al. 2004, Berman et al. 2012, Chiew et al. 2012, Johnson et al. 2012) dem auditorischen System (Yoo et al. 2006), dem Sprachzentrum (Rota et al. 2009) und tieferen Hirnregionen, wie beispielsweise den Basalganglien (Sulzer et al. 2013), untersucht.

### 1.3.2. Therapeutische Ansätze

Nachdem der Effekt auf die willentliche Steuerung der Aktivität in verschiedenen Hirnarealen durch rtfMRT in mehreren Studien belegt wurde, fand erstmals 2005 durch deCharms und Kollegen die klinische Anwendung dieser Methodik statt. In einer kontrollierten Studie untersuchten sie den Effekt der Selbstregulierung der Aktivität im rostralen anterioren cingulären Kortex (rACC) mittels Neurofeedback auf die Schmerzwahrnehmung. Es konnte gezeigt werden, dass eine willentliche Aktivitätskontrolle des rACC möglich ist. Patienten mit chronischen Schmerzen, die erfolgreich an diesem Neurofeedback-Training teilgenommen hatten, gaben einen Rückgang in ihrer Schmerzempfindung an (deCharms et al. 2005).

Haller, Birbaumer und Veit (2010) untersuchten den Einfluss von Neurofeedback bei sechs Patienten, die unter chronischem Tinnitus litten. Sie untersuchten ob durch eine Aktivitätsabnahme einer ROI im auditorischen Kortex das Symptom beeinflusst werden konnte. Nach nur einem Trainingstag war es den meisten Probanden möglich, die Aktivierung der ROI mittels kontinuierlichen visuellen Feedbacks willentlich zu beeinflussen. Als Ergebnis konnte dabei bei zwei von sechs Probanden ein subjektiver Rückgang des Tinnitus berichtet werden (Haller et al. 2010).

Sitaram und Kollegen (2012) konnten in ihrer Studie rtfMRT erfolgreich zur Regulierung des BOLD-Signals bei gesunden Probanden und Schlaganfall-Patienten im ventralen prämotorischen Kortex (PMv) einsetzen. Um den Einfluss der Selbstregulierung zu messen, wurde dabei mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS) eine intrakortikale Hemmung induziert, wobei gleichzeitig motorisch evozierte Potentiale (MEP) am Finger gemessen wurden. Durch das Feedback-Training konnte dabei eine Verringerung dieser induzierten kortikalen Hemmung erreicht werden, was letztlich auf den positiven Einfluss auf den kortikalen motorischen Output spricht (Sitaram et al. 2012).

Den Einfluss von Neurofeedback-Training auf eine kleine Gruppe von Parkinson-Patienten untersuchten Subramanian und Kollegen in ihre Studie von 2011. Dabei trainierten die Patienten in zwei Feedback-Sitzungen, während der Präsentation von motorischen Handlungen, die Selbstregulierung im supplementärmotorischen Kortex. Nach erfolgreichem Training zeigten die Probanden, im Vergleich zu einer Versuchsgruppe die kein Feedback erhielten, eine Verbesserung der motorischen Fähigkeiten und klinischen Symptomatik (Subramanian et al. 2011).

Erstmalig wurde von Ruiz et al. (2013) rtfMRT-Neurofeedback bei psychiatrischen Erkrankungen angewendet. Dabei untersuchten sie ob Patienten mit Schizophrenie Einfluss auf das BOLD-Signal in der anterioren Insula nehmen konnten. Es zeigte sich, dass Patienten mit chronischer Schizophrenie in der Lage waren, die bewusste Aktivitätskontrolle im anterioren insulären Kortex zu erlernen. Dabei waren die Patienten in der Lage, während einer Phase der Selbstregulierung, in einer Aufgabe zur Erkennung von Emotionen anhand des Gesichtsausdruckes, deutlich mehr „angeekelte“ Gesichtsausdrücke zu erkennen, was wiederum die wichtige Rolle der Insula bei der Erkennung solcher Gesichtsausdrücke widerspiegelte. Allerdings erkannten Patienten, aus ungeklärter Ursache, dabei deutlich weniger glückliche Gesichter. Darüber hinaus korrelierte der Erfolg bei der Selbstregulierung negativ mit Krankheitsdauer sowie negativen Symptomen (Ruiz et al. 2013).

In einer weiteren Studie an einer psychiatrischen Population haben Linden et al. (2012) rtfMRT an Patienten, die unter einer unipolaren Depression litten, untersucht. Dabei wurden die Patienten angewiesen die Aktivität in mehreren Zielregionen (ventrolateraler präfrontaler Kortex (VLPFC), Insula, dorsolateraler präfrontaler Kortex (DLPFC), medialer Temporallappen und orbitofrontaler Kortex), welche stark mit Emotionskontrolle assoziiert sind, während der Präsentation von positiven Stimmungsbildern, nach oben zu regulieren. Dabei konnte in der Patienten-Gruppe am Ende der Untersuchung eine erfolgreiche Regulierung dieser Zielregionen, einhergehend mit einer deutlichen Verbesserung der klinischen Symptomatik, gezeigt werden (Linden et al. 2012).

### **1.3.3. Therapeutische Ansätze von rtfMRT bei Patienten mit Abhängigkeitserkrankungen**

Neben dem erfolgreichen Einsatz des rtfMRT-Neurofeedbacks für verschiedene neurologische und psychiatrische Störungen, beschäftigen sich Studien zunehmend mit dem Einsatz dieser Methodik bei Abhängigkeitserkrankungen. Insbesondere die Rolle des Neurofeedbacks mittels rtfMRT bei Tabakabhängigkeit wurde in den letzten Jahren zunehmend erforscht.

Den ersten therapeutischen Ansatz bei Abhängigkeitserkrankungen fand das Neurofeedback mittels real-time fMRT in der Studie von Li und Kollegen (2012). Das Ziel war die Reduzierung des Cravings, also des Verlangens nach der Suchtsubstanz, während der Präsentation von sucht-assoziierten Hinweisreizen („Cues“) zu trainieren. Hierfür wurden Raucher mit Tabakabhängigkeit dazu angehalten, während der Cue-Präsentation die Aktivität im ACC mittels Neurofeedback zu reduzieren. Dabei konnten die Probanden erfolgreich das Craving nach Nikotin, in Abhängigkeit von der Aktivitätsabnahme im ACC, reduzieren. Eine signifikante Korrelation zwischen der induzierten Aktivitätsabnahme im ACC

einhergehenden mit einer verminderten Craving-Rate konnte somit gezeigt werden (Li et al. 2012).

Canterberry und Kollegen beschäftigten sich ebenfalls mit der Rolle des Neurofeedbacks mittels rtfMRT bei Tabakabhängigkeit. Insbesondere interessierten sie sich dabei welche Rolle der Schweregrad der Abhängigkeit bei der Reduzierung des Cravings spielt. Hierfür untersuchten sie insgesamt neun Probanden mit Tabakabhängigkeit in drei rtfMRT-Neurofeedback Sitzungen. Auch hier dienten Cues in Form von sucht-assoziierten Bildern, welche den Patienten während der fMRT-Aufnahmen präsentiert wurden, zur Auslösung von Craving. Den Probanden wurde dabei die Aktivität einer ROI im ACC in Echtzeit präsentiert. Die Aufgabe bestand darin, während der Betrachtung der entsprechenden Bilder, das Craving zu reduzieren. Der Schweregrad der Abhängigkeit wurde mittels eines spezifischen Fragebogens, den „Fagerström Test for Nicotine Dependence“ ermittelt. Das Ergebnis der Studie war, dass die Patienten im Laufe der drei Untersuchungstage sowohl das subjektive Craving als auch die Aktivität in der Zielregion reduzieren konnten, wobei Probanden mit geringerer bis moderater Abhängigkeit dabei erfolgreicher waren im Vergleich zu Probanden mit starker Abhängigkeit (Canterberry et al. 2013).

Hanlon und Kollegen (2013) untersuchten in ihrer rtfMRT-Neurofeedback-Studie insbesondere die Rolle der ROI-Auswahl sowie die Teilnahme an mehreren Sitzungen für den Erfolg der Reduzierung des cue-induzierten Cravings. Hierfür wurde in insgesamt drei Sitzungen mit jeweils vier Neurofeedback-Sequenzen, während der Präsentation von Nikotin-assoziierten visuellen Cues, zwei verschiedene Zielregionen definiert. Zum einen wurden die Patienten gebeten, Craving zuzulassen, zum anderen, dem Drang zu rauchen, zu widerstehen. Hirnregionen, welche während der jeweiligen Bedingung aktiv waren, wurden individuell als ROI definiert und deren Aktivität mittels „Thermometer“ als Feedback wiedergegeben. Die Aufgabe bestand darin, die Aktivität des „Craving-Thermometers“ zu reduzieren, und die des „Widerstand-Thermometers“ zu erhöhen. Als Ergebnis fanden die Forscher heraus, dass insbesondere Raucher, welche in Behandlung waren, erfolgreicher eine Aktivitätsminderung in Hirnarealen, welche mit dem Suchtdruck assoziiert sind, wie zum Beispiel dem ACC, herbeiführen konnten, als in Arealen, welche für den Widerstand gegen das Suchtmittel, wie zum Beispiel dem dorsalen medialen präfrontalen Kortex (dmPFC), verantwortlich sind (Hanlon et al. 2013).

Auch in einer aktuellen randomisiert kontrollierten Studie können Hartwell et al. (2016) die erfolgreiche Reduktion der Aktivität in sucht-assoziierten Hirnarealen (ACC und präfrontaler Kortex) mit einhergehender Reduktion des subjektiven Cravings bei Tabakabhängigen, mittels rtfMRT-Neurofeedback, nachweisen. Eine randomisierte Einteilung der Probanden in eine Gruppe mit Neurofeedback und eine Gruppe ohne Neurofeedback, bei gleicher Aufgabenstellung, fand hierfür statt. Insgesamt wurden 44 Probanden rekrutiert, 33 davon

gingen dabei in die Auswertung mit ein. Probanden aus der Neurofeedback-Gruppe zeigten dabei eine geringere subjektive craving-Rate sowie eine geringere cue-induzierte Aktivierung in den entsprechenden Zielregionen, im Vergleich zu der Kontrollgruppe ohne Neurofeedback (Hartwell et al. 2016).

### **1.3.4. Therapeutische Ansätze mit rtfMRT bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit**

Den Effekt des Neurofeedbacks mittels real-time fMRT bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit, hinsichtlich der Modulierung der Aktivität in craving-assoziierten Arealen, untersuchten Karch et al. (2015). Hierfür wurden sowohl Patienten als auch gesunde Kontrollprobanden rekrutiert. Beide Gruppen nahmen dabei an einer Neurofeedback-Trainingseinheit teil. Während der Präsentation von Cues wurde dabei eine individuelle Zielregion, welche den ACC, die Insula sowie den DLPFC umfasste, definiert. Ziel war es, im anschließenden Neurofeedback, die Aktivität in dieser Zielregion, welche den Probanden in Echtzeit präsentiert wurde, zu reduzieren. Es konnte bei Patienten eine signifikante Abnahme der Aktivität am Ende des Trainings im Vergleich zum Beginn, erreicht werden. Diese Aktivitätsabnahme betraf insbesondere den ACC, die Insula, den inferioren temporalen sowie medial frontalen Gyrus. Dabei korrelierte die neuronale Modulation in diesen Zentren mit einer geringen subjektiven Abnahme des Cravings. Die gesunden Kontrollprobanden konnten hingegen keine signifikante Änderung der Aktivität in diesen Arealen während des Trainings erreichen (Karch et al. 2015).

Cox und Kollegen (2016) untersuchen in ihrer aktuellen randomisiert kontrollierten Studie den Einfluss des rtfMRT-Neurofeedbacks in der Therapie von alkoholabhängigen Probanden, insbesondere hinsichtlich ihrer Rückfallrate. Hierfür wurden Probanden rekrutiert, welche innerhalb der letzten sechs Monate ein Entgiftungs-Programm durchlaufen haben und aktuell abstinent sind. Dabei wurden sie randomisiert in zwei Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe erhielt, zusätzlich zur Standardtherapie, ein Neurofeedback-Training, die Kontrollgruppe erhielt nur die Standardtherapie. Insgesamt werden beide Gruppen über einen Zeitraum von vier Monaten behandelt, wobei die Studien-Gruppe insgesamt sechs Neurofeedback-Messungen erhält. Die Aufgabe der Feedback-Gruppe bestand darin, während der Präsentation von Bildern (alkohol-assoziierte Bilder und Bilder, welche sozial erwünschtes Verhalten zeigen) die Aktivität in entsprechenden Zielregionen zu beeinflussen. Dabei sollte die Aktivität, während der Präsentation von alkohol-assoziierten Bildern verringert und während der Präsentation von Bildern erwünschten Verhaltens gesteigert werden. Mittels Fragebögen und Inventaren werden während dieses Zeitraumes, sowohl jeweils vor und nach den Messungen, Angaben zum individuellen Alkoholkonsum, den Schweregrad der Abhängigkeit, den Drang Alkohol zu konsumieren sowie zahlreicher weiterer Informationen, erfasst. Ein Follow-Up findet im Abstand von acht und zwölf Monaten

statt. Hauptziele der Studie sind dabei zu untersuchen, ob die Probanden in der Lage sind die jeweilige Aktivität entsprechend zu regulieren und ob die Versuchsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe reduziertes Craving und geringen Alkoholkonsum oder andere Verhaltensverbesserungen aufweisen. Sekundäre Zielen sind darüber hinaus, Merkmale der Probanden zu identifizieren, welche mit einer erfolgreichen Studienteilnahme assoziiert sind, sowie entsprechende Trainingsbedingungen zu verbessern, die ein optimales Ergebnis der Therapie bedingen.

Konkrete Ergebnisse zu dieser Studie liegen bis dato nicht vor, das Forscherteam ist allerdings sehr zuversichtlich, dass dieser Ansatz in der begleitenden bzw. zusätzlichen Behandlung von Patienten mit Alkoholabhängigkeit erfolgsversprechende Ergebnisse erzielen wird (Cox et al. 2016).

Um den Effekt des real-time Neurofeedbacks mittels fMRT insbesondere auf die Aktivitätsmodulierung des ventralen Striatums (VS), als Zentrales Element des Belohnungssystems, zu untersuchen, rekrutierten Kirsch et al. (2016) insgesamt 38 „heavy-social-drinkers“ ohne Alkoholabhängigkeit. Dabei wurden die Probanden in drei Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe erhielten ein echtes Feedback der Aktivität ihres ventralen Striatums (rFB-Gruppe), die anderen Gruppen erhielten entweder das Feedback eines anderen Probanden(yFB-Gruppe) oder kein Feedback (noFB-Gruppe). Insgesamt durchliefen die Probanden drei Neurofeedback-Durchgänge in denen ihnen cues sowie die Aktivität in der Zielregion präsentiert wurde. Dabei wurden die Probanden der rFB- und yFB-Gruppe dazu angehalten, die ihnen präsentierte Aktivität der ROI zu reduzieren. Im Anschluss wurde die Aktivierung im ventralen Striatum und einer präfrontalen Kontrollregion, zwischen den beiden Gruppen verglichen. Als Ergebnis konnten die Forscher insbesondere in der Gruppe, welche ihr echtes Feedback erhielten, eine signifikante Aktivitätsreduktion in den striatalen Regionen beobachten. Beide Gruppen zeigten während der Cue-Präsentation deutliche Aktivierung in präfrontalen Regionen. Diese Aktivierung korrelierte allerdings nur in der rFB-Gruppe mit der Aktivitätsreduktion in striatalen Regionen (Kirsch et al. 2016).

### 2. Fragestellung und Hypothesen

Die vorliegende Studie untersuchte, ob sich das Verlangen nach der Suchtsubstanz Alkohol durch real-time fMRT Neurofeedback beeinflussen lässt. Dabei verfolgte die Studie das Ziel, dass die Probanden im Laufe von drei Trainingstagen, die Fähigkeit zur bewussten Modulation der Aktivität in Sucht-assoziierten Hirnarealen (ACC, Insula, DLPFC), einhergehend mit einer Reduzierung von Craving, lernt und trainiert.

Übergeordnetes Ziel war es dabei, insbesondere vor dem Hintergrund der hohen Relevanz der Alkoholabhängigkeit, den Beitrag von rtfMRT-Neurofeedback in der begleitenden und unterstützenden Behandlung von Patienten mit Alkoholabhängigkeit zu untersuchen.

Um einen möglichen Benefit dieser zusätzlichen Therapieoption zu zeigen, wurde eine experimentelle fMRT-Studie an Patienten mit Alkoholabhängigkeit, welche hierfür in eine Real- und eine Sham-(Placebogruppe)-Gruppe eingeteilt wurden, durchgeführt, ausgewertet und die Ergebnisse der zwei Gruppen miteinander verglichen.

#### Fragestellungen:

- 1 A. Können Patienten mit Alkoholabhängigkeit craving-assoziierte neuronale Reaktionen durch real-time Neurofeedback modulieren?
- 1 B. Werden die neuronalen Veränderungen deutlicher durch wiederholtes rtfMRT-Training?
2. Unterscheiden sich die neuronalen Reaktionen von Patienten mit echtem Feedback (Real) im Vergleich zu Patienten der Sham-Gruppe insgesamt, sowie in der Gruppe der abstinenten Patienten?
3. Wie unterscheiden sich die neuronalen Reaktionen von abstinenten Patienten im Vergleich zu rückfälligen in der Gruppe der Patienten mit echtem Neurofeedback?

### Hypothesen:

#### 1. Hypothese:

**A: Aktivität in Hirnregionen, welche mit Craving nach Alkohol assoziiert sind, kann von alkoholabhängigen Patienten bewusst moduliert werden.**

**B: Probanden der Real-Gruppe, profitieren von Neurofeedback-Training über mehrere Tage hinsichtlich der Abstinenz-Erfolgsrate.**

#### 2. Hypothese:

**Patienten mit echtem Neurofeedback zeigen im Vergleich zu Patienten der Sham-Gruppe insgesamt sowie in der Gruppe der abstinenten Patienten, eine verringerte neuronale Aktivität in Sucht-assoziierten Hirnarealen.**

#### 3. Hypothese:

**Abstinente Patienten im Vergleich zu rückfälligen in der Gruppe mit echtem Neurofeedback zeigen eine verringerte neuronale Aktivität in Sucht-assoziierten Hirnarealen.**



### **3. Methoden**

Die Studie wurde mit Genehmigung der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München und in Übereinstimmung mit den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Alle Teilnehmer der Studie unterzeichneten eine Patienten- und Einverständnisaufklärung (siehe Anhang) sowie für jeden Studientag eine separate Einverständniserklärung für die MRT-Messung (siehe Anhang). Des Weiteren wurde ihnen erläutert, dass sie jederzeit und ohne Angaben von Gründen die Studie abbrechen konnten. Eine Aufwandsentschädigung von je 60 € pro MRT-Termin wurde den Patienten ausgezahlt (siehe Anhang).

#### **3.1. Beschreibung der Stichproben**

Für die Studie wurden insgesamt 52 Patienten (7 weiblich, 45 männlich) rekrutiert. Die Rekrutierung fand im Rahmen eines persönlichen Rekrutierungsgesprächs mit Patienten der Schwerpunktstation für Abhängigkeitserkrankungen der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU sowie Patienten des teilstationären Bereichs der Tagklinik Sucht, statt. Hierfür wurden im Vorfeld geeignete Patienten durch die Oberärztin Frau PD Dr. Gabi Koller oder durch die behandelnden Ärzte vorgeschlagen, welche im Anschluss ausführlich über die Studie aufgeklärt und für die Studienteilnahme gewonnen werden konnten. Im Verlauf wurden vier Patienten ausgeschlossen. Bei zwei der Patienten waren in der MRT-Untersuchung strukturelle Hirnanomalien aufgefallen, weitere zwei Patienten wurden aufgrund technischer Schwierigkeiten ausgeschlossen. Des Weiteren waren sieben weitere Patienten für das anschließende Follow-Up, im Abstand von drei, sechs und zwölf Monaten nach der Studienteilnahme, nicht zu erreichen, wobei die Daten der Patienten lediglich zum Teil verwendet werden konnten. Insgesamt flossen somit die Daten von 48 Patienten (41 Männer, 7 Frauen; zwischen 21 und 67 Jahren), mit einem Durchschnittsalter von 45,5 Jahren (SD 11,5 Jahre). Die Einteilung der Patienten erfolgte randomisiert und doppel-blind in eine Real- und eine Placebo-Kontrollgruppe (Sham-Gruppe). Diese Einteilung wurde vom betreuenden Radiologen Dr. Marco Paolini übernommen, welcher keinen Kontakt zu den Patienten hatte. In der Real-Gruppe befanden sich 24 Patienten (5 Frauen, 19 Männer, zwischen 21 und 67 Jahren, durchschnittliches Alter 45,1 Jahre, Standardabweichung 13,3 Jahre) in der Sham-Gruppe 24 Patienten (2 Frauen, 22 Männer, zwischen 26 und 60 Jahren, durchschnittliches Alter 45,9 Jahre, Standardabweichung 9,7 Jahre).

Zu den Ausschlusskriterien für die Studie zählten unter anderem das Bestehen einer gesetzlichen Betreuung, ein vorliegender Drogen- und/oder Medikamentenmissbrauch, das Vorliegen einer neurologischen und/oder psychiatrischen Erkrankung neben der Alkoholabhängigkeit sowie die positive Familienanamnese einer solchen Erkrankung, Drogen- oder Medikamentenabusus, Metalle im Körper, großflächige Tattoos, sowie Tattoos

im Kopf-/Halsbereich, Schwangerschaft und Stillzeit, Alter über 70 Jahre sowie Klaustrophobie.

### **3.2. Untersuchungsmethoden**

Alle Studienteilnehmer befanden sich während des Studienzeitraumes entweder in stationärer Entzugsbehandlung oder in der teilstationären Behandlung der Tagklinik Sucht. Zusätzlich hierzu nahmen sie dreimal an den Neurofeedback-Messungen im Rahmen der Studienteilnahme teil. Der Zeitraum zwischen den einzelnen Studientagen lag zwischen einer bzw. zwei Wochen, sodass der Gesamtzeitraum für die Teilnahme bei drei bis maximal sechs Wochen lag. Dabei wurden die einzelnen Termine so ausgelegt, dass diese in einem Zeitraum von 10 bis maximal 16 Uhr lagen.

#### **3.2.1. Stationäre Entzugsbehandlung – Schwerpunktstation für Abhängigkeitserkrankungen**

Ein Großteil der rekrutierten Patienten wurden während des Studienzeitraum auf der Schwerpunktstation für Abhängigkeitserkrankungen der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München behandelt. Schwerpunkt dieser Station, welche 25 stationäre Plätze anbietet, liegt in der qualifizierten Entgiftung. Das Konzept der qualifizierten Entgiftung umfasst neben dem körperlichen Entzug von der Suchtsubstanz auch therapeutische Maßnahmen, welche den Patienten zu langfristiger Abstinenz motivieren und unterstützen sollen. Um dieses Ziel bestmöglich umsetzen zu können, bietet die Station ein großes Angebot an Behandlungsoptionen an, welches von medizinischer Entgiftungsbehandlung über multimodale suchtpsychotherapeutische Verfahren, Einzel- und Gruppentherapien, bis hin zu psychosozialer Unterstützung und Rückfallprophylaxe reicht. Übergeordnetes Ziel der Station ist es, dem Patienten, neben seiner Entzugsbehandlung auch langfristig beim Erhalt seiner Abstinenz zu unterstützen und damit Rückfälle zu vermeiden.

#### **3.2.2. Teilstationäre Behandlung – die „Tagklinik Sucht“**

Die weitere Rekrutierung von Patienten fand im teilstationären Bereich der Tagklinik Sucht statt. Schwerpunkt der „Tagklinik Sucht“, welche 15 teilstationäre Behandlungsplätze anbietet, liegt in der Betreuung der Patienten im alltäglichen und häuslichen Umfeld. Dabei kann Patienten, welche von der Spezialstation entlassen wurden, mit drohendem oder kürzlich statt gefundenen Rückfall, sowie zur Überbrückung der Zeit bis zum Beginn einer Entzugsbehandlung bzw. eines Platzes für eine andere Station, ein tagklinischer Platz angeboten werden. Auch die Tagklinik Sucht bietet ein großes Angebot an Behandlungsoptionen an, welche von Diagnostik und pharmakologischer sowie

psychotherapeutischer Behandlung der Suchterkrankung, über intensive Einzel- und Gruppentherapien bis hin zu psychosozialer Betreuung und Unterstützung reicht. Übergeordnetes Ziel der Tagklinik Sucht ist es, die Abstinenz zu fördern und die Lebensqualität der Patienten langfristig und effektiv zu verbessern.

### **3.2.3. Ablauf der Neurofeedback-Messungen am MRT**

Alle Messungen im Rahmen der Studie fanden am Institut für klinische Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München Standort Innenstadt statt.

Nachdem die Patienten persönlich von der Spezialstation abgeholt, bzw. eigenständig im Institut für Radiologie eintrafen wurden sie an jedem Studientag über die anstehende MRT-Untersuchung sowie mögliche Risiken ausführlich aufgeklärt und ihr Einverständnis per Unterschrift eingeholt. Darüber hinaus wurde an jedem Tag nochmals das genaue Prozedere mit dem Patienten besprochen und erläutert, was ihre Aufgabe sein wird. Bevor die MRT-Messung begonnen wurde, bearbeiteten die Patienten einen Fragebogen zur Beurteilung des Cravings. Dieser Fragebogen musste ebenfalls, zusammen mit weiteren Fragebögen, im Anschluss an die MRT-Messung wiederholt ausgefüllt werden (siehe Tabelle 3-2). Eine genaue Erläuterung zu den Fragebögen erfolgt später.

Danach wurden die Patienten gebeten sämtliche metallische Gegenstände abzulegen. Während der MRT-Aufnahmen wurden die Patienten mit einem Gehörschutz ausgestattet, um die Lärmbelästigung von bis zu 80 Dezibel in einem tolerablen Bereich zu halten. Hierfür wurde zusätzlich zum Gehörschutz Kapselkopfhörer mit eingebautem Mikrofon für die Kommunikation mit dem Probanden verwendet.

Die Probanden wurden gebeten sich auf die MRT-Liege zu legen und ihr Kopf wurde in der Kopfspule fixiert, damit Bewegungsartefakte durch Kopfbewegungen möglichst gering gehalten werden konnten. Zudem wurde ein Bauchgurt mit Sensoren zur Aufzeichnung von Atembewegungen sowie ein Fingerclip zur Registrierung der Herzfrequenz angelegt.

Anschließend wurde der MRT-Raum abgedunkelt und die etwa einstündige Messung wurde gestartet. Dabei wurden verschiedene MRT-Sequenzen gemessen. Nach einer anatomischen Sequenz erfolgte die Localizer-Sequenz, in welcher die ROI definiert wurde. Im Anschluss daran erfolgte eine erste Ruhenetzwerk-Sequenz, drei Neurofeedback-Durchgänge, sowie eine zweite Ruhenetzwerk-Sequenz (Abb. 3-1). Dazwischen wurde jeweils Rücksprache mit dem Patienten über dessen Befinden sowie über dessen Leistung bei den jeweiligen Neurofeedback-Sequenzen gehalten. Dabei wurde der Patient motiviert verschiedene Verfahren zur Reduzierung der Aktivität in der jeweiligen Zielregion auszuprobieren und mit Hilfe des dargestellten Diagramms in Form eines Thermometers das effektivste Verfahren zu identifizieren.

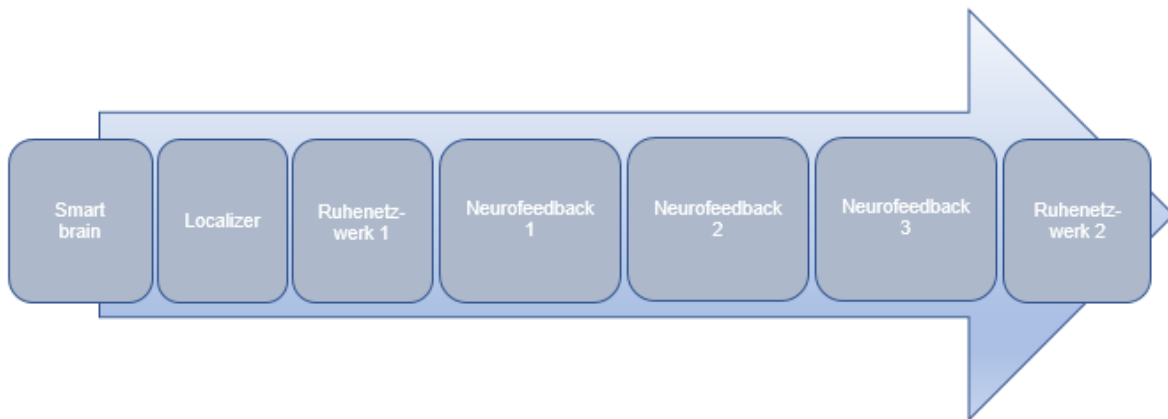


Abb. 3- 1: Sequenzreihenfolge im MRT

### 3.2.4. Grundlagen der Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein nicht invasives bildgebendes Verfahren zur Erzeugung von Schnittbildern ohne Verwendung von ionisierender Strahlung. Dieses Verfahren bietet den höchsten Weichteilkontrast und ist damit insbesondere zur Beurteilung von Gehirn und Rückenmark geeignet (Reiser et al. 2017).

Zentrale Rolle hierbei spielen Wasserstoffatome, welche in Form von Wasser, das häufigste Molekül im menschlichen Körper darstellen.

Zum besseren Verständnis kurz der Aufbau des Wasserstoffatoms:

- Symbol:  $^1\text{H}$
- Atomkern: positiv geladenes Proton ( $\text{H}^+$ )
- Atomhülle: rotierendes negativ geladenes Elektron ( $\text{e}^-$ )
- Ladung: neutral

(Weishaupt et al. 2014)

Physikalische Grundlage bildet der so genannte Kernspin (Eigendrehimpuls) der Wasserstoffprotonen. Hierunter versteht man die Bewegung um seine eigene Achse in der jeweiligen stoffspezifischen Geschwindigkeit. Durch die Eigenbewegung des positiv geladenen Protons wird ein magnetisches Dipolmoment induziert. Im menschlichen Körper liegen diese Magnetfelder ungeordnet vor und kompensieren sich somit gegenseitig. Gelangen diese Magnetfelder in ein starkes äußeres Magnetfeld, wie zum Beispiel im Rahmen einer MRT-Untersuchung, richten sie sich entlang der magnetischen Feldlinien in paralleler und antiparalleler Richtung aus. Energetisch etwas günstiger ist dabei die Parallelrichtung. Diese wird von der Mehrzahl der Protonen eingenommen, wodurch eine messbare Nettomagnetisierung, entlang der Z-Achse, die sogenannte Längsmagnetisierung  $M_z$  entsteht (Reiser et al. 2017). Dabei kreisen die Protonen um die Längsachse des Magnetfeldes, was mit dem Begriff der Präzession definiert ist. Darüber hinaus bedingt das starke äußere Magnetfeld auch die Geschwindigkeit und die Frequenz mit der das Proton um

die Längsachse kreist, was als Präzessions- oder Larmorfrequenz bezeichnet wird. Diese Frequenz ist abhängig von einer stoffspezifischen Konstante sowie der äußeren Magnetfeldstärke und beträgt für Wasserstoffprotonen 42 MHz pro Tesla (T) (Reiser et al. 2017). Die Larmorfrequenz ist somit der zentrale Mechanismus worauf die gesamte MRT-Bildgebung beruht (Weishaupt et al. 2014).

Durch die Ausrichtung sowie die identische Präzessionsfrequenz aller Protonen innerhalb des starken äußeren Magnetfeldes ist das Phänomen der Resonanz bedingt. Das bedeutet, bei Einhaltung der Larmorfrequenz, was die Resonanzbedingung darstellt, ist eine Energieübertragung, oder auch Anregung genannt, auf die Protonen möglich (Reiser et al. 2017). Bei der MRT-Messung geschieht dies mittels eines Hochfrequenz (HF)-Impulses mit der jeweiligen stoffspezifischen Larmorfrequenz. Durch die Anregung kommt es zur Auslenkung der Längsmagnetisierung  $M_z$  in Richtung der  $xy$ -Ebene, wodurch wiederum eine messbare Quermagnetisierung  $M_{xy}$  entsteht. Des Weiteren kommt es gleichzeitig zu einer Synchronisation der Präzessionsbewegungen. Das bedeutet, die Protonen bewegen sich sowohl mit der gleichen Geschwindigkeit als auch der gleichen Phasenlage, also mit gleichem Winkel, um ihre Achse. Nach Abklingen der Anregung kehren die Protonen allmählich in ihre Ausgangslage bzw. ihren Grundzustand zurück, was als Relaxation bezeichnet wird. Hierbei werden die Längs- von der Querrelaxation unterschieden (Reiser et al. 2017). Die Längsrelaxation bezeichnet die Rückkehr der Protonen in die Längsmagnetisierung entlang der  $Z$ -Achse unter Energieabgabe an die Umgebung. Die Querrelaxation hingegen bezeichnet die Dephasierung bzw. Desynchronisation der Präzessionsbewegungen, wobei keine Energie abgegeben wird. Diese beiden verschiedenen Formen der Relaxation werden durch gewebespezifische Zeitkonstanten beschrieben. Dabei wird die Zeitkonstante der Längsrelaxation als  $T_1$  oder Spin-Gitter-Relaxationszeit mit einer Dauer von 300 – 2000 Millisekunden bezeichnet. Die Querrelaxation wird mit der Zeitkonstanten  $T_2$  oder Spin-Spin-Relaxation bezeichnet und beträgt 30 – 150 Millisekunden (Reiser et al. 2017). Eine Sonderform der Zeitkonstanten  $T_2$  ist die  $T_2^*$ . Die  $T_2^*$ -Relaxation wird durch Magnetfeldinhomogenitäten des Gerätes oder des Körpers, welche insbesondere an Grenzflächen oder durch andere lokale magnetische Felder bedingt sind, hervorgerufen, was zur Folge hat, dass das MR-Signal schneller als bei  $T_2$  abnimmt (Weishaupt et al. 2014).

Der entsprechende Impuls, der von den Protonen bei der Längsrelaxation abgegeben wird ist sehr klein und kann nicht gemessen werden. Um diesen nun messbar zu machen sowie mögliches Rauschen zu eliminieren, werden die Protonen mehrmals hintereinander angeregt und der ausgehende magnetische Impuls gemittelt. Dabei werden die mehrfachen Anregungen als Pulssequenz, die Zeit dazwischen als Repetitionszeit (TR), sowie die Zeit zwischen Anregung und Signaldetektion als Echozeit (TE) bezeichnet (Reiser et al. 2017).

Sowohl Gewebeparameter (T1, T2) als auch Sequenzparameter (TR, TE) und Sequenztyp bedingen letztendlich den Bildkontrast, also die Unterschiede in der Helligkeit in verschiedenen Geweben. Das bedeutet je nach untersuchtem Körperteil kann eine spezifisch gewichtete Sequenz mit seinen jeweiligen Sequenzparametern verwendet werden. So sind T1-gewichtete Sequenzen durch eine kurze TR und TE charakterisiert, wodurch Gewebe mit einer kurzen T1 wie weiße Hirnsubstanz oder Fett, hell, Gewebe mit langer T1 wie graue Hirnsubstanz und Muskel, dunkel erscheinen (hypointens) erscheinen. Die T2-gewichtete Sequenz hingegen ist durch eine länger TR und TE charakterisiert. Das heißt Gewebe bzw. Strukturen mit hohem Wassergehalt wie Liquor, Ödeme und Zysten und folglich langer T2 erscheinen hell, Gewebe mit kurzer T2 wie Muskelgewebe erscheinen hingegen dunkel. Des Weiteren wird noch die Sequenz mit hoher Protonendichte, mit langer TR und kurzer TE unterschieden. Hierbei erscheinen Gewebe mit hoher Protonendichte wie Wasser und Bindegewebe hell, wohingegen Gewebe mit geringer Protonendichte wie Knochen und Luft dunkel erscheinen (Reiser et al. 2017).

Verschiedene Sequenztypen bedingen darüber hinaus den Bildkontrast. Die gängigste und vor allem in der Neuroradiologie eingesetzte ist die sogenannte Spinecho-(SE)-Sequenz. Hoher Gewebekontrast und geringe Störanfälligkeit gegenüber Magnetfeldinhomogenitäten und somit Artefakten gehen dabei auf Kosten von langen Messzeiten. Um die Messzeiten und somit die Untersuchungen möglichst kurz zu gestalten, wurden hierfür sogenannte Turbospinecho- oder TSE-Sequenzen, bei denen mehrere Echos nach einer Anregung ausgewertet werden, sowie sogenannte Gradientenchos- oder GE-Sequenzen, bei denen die Längsmagnetisierung der Protonen nur um einen kleinen Winkel in Richtung xy-Ebene ausgelenkt wird, entwickelt. Eine vor allem für die funktionelle Bildgebung eingesetzte Sonderform der schnellen Gradientenechosequenz ist die Echo-Planar-Imaging-Sequenz (EPI-Sequenz) (Reiser et al. 2017).

Dieser äußerst komplexe Mechanismus der Kernspintomographie ist sehr anfällig für eine Vielzahl von Störfaktoren, welche sich als Artefakte darstellen, und vom Untersucher entsprechend interpretiert werden müssen. Insbesondere Bewegungsartefakte durch den Patienten, Pulsations- oder Flussartefakte bedingt durch große Gefäße, „Chemical-Shift-Artefakte“ bedingt durch verschiedene chemische Grenzflächen, sowie „Suszeptibilitätsartefakte durch lokale Magnetfeldinhomogenitäten sind hierbei zu berücksichtigen (Reiser et al. 2017).

### **3.2.5. Funktionelle Magnetresonanztomographie**

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) ist einer Sonderform der klassischen MRT-Untersuchung, mit Hilfe dessen nichtinvasiv und ohne ionisierende Strahlung und exogenes Kontrastmittel die Aktivität in verschiedenen Hirnregionen dargestellt und

untersucht werden kann. Dabei sollen Hirnregionen identifiziert werden, die auf einen definierten Stimulus mit einer Signalveränderung reagieren („brain mapping“). Dadurch soll ein Kontrast zwischen aktivierten und ruhenden Hirnregionen dargestellt werden, was insbesondere mit dem BOLD-fMRT erreicht wird (Schneider und Fink 2013).

Grundlage hierbei ist der sogenannte BOLD-Effekt („blood oxygen level dependent“), bei dem Blut als intrinsisches Kontrastmittel dient. Für diesen Effekt verantwortlich sind die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften des roten Blutfarbstoffes (Hämoglobin), welches Eisenatome enthält, in Abhängigkeit der Oxygenierung. Ist Sauerstoff am Eisenatom des Hämoglobins gebunden, spricht man von Oxyhämoglobin, dass ähnliche magnetische Eigenschaften, wie das umliegende Hirngewebe aufweist. Hämoglobin ohne Sauerstoffbindung wird als Desoxyhämoglobin bezeichnet und führt aufgrund seiner paramagnetischen Eigenschaften zu einer Verkürzung der T2\*-Zeit und somit zu einer Abnahme des MR-Signals (Schneider und Fink 2013).

Kommt es zur Aktivierung einer bestimmten Hirnregion durch spezifische Stimuli, führt dies zu einem erhöhten Sauerstoffbedarf innerhalb dieser Region. Dies bedingt wiederum eine Gefäßerweiterung mit Erhöhung des lokalen kapillaren Blutflusses sowie Blutvolumens und somit einer Anreicherung von Oxyhämoglobin was zu einer Signalanreicherung in der T2\*-gewichteten Aufnahme der aktiven Region (BOLD-Effekt) führt (Schneider und Fink 2013).

Experimentell konnte eine Zeitverzögerung von etwa vier Sekunden zwischen dem Signalanstieg in der MR-Untersuchung gegenüber der eigentlichen neuronalen Aktivierung gezeigt werden (Schneider und Fink 2013).

Üblicherweise sind Signalveränderungen während den Aufnahmen sehr gering, weshalb alle Schichten wiederholt aufgenommen werden. Dabei kann zwischen Ruheperioden und Perioden der Hirnaktivierung abgewechselt werden (Block-Design-Paradigmen). Anschließend wird für jeden Bildpunkt der Aufnahme die Wahrscheinlichkeit dafür ermittelt, inwieweit die jeweilige Signalveränderung durch den äußeren Stimulus bedingt ist. Wird dabei ein definierter Schwellenwert überschritten werden die entsprechenden aktivierten Hirnregionen auf einer Aktivierungskarte („activation map“) farblich kodiert bzw. abgebildet, wobei helle Farben (rot, orange, gelb) hohe, und dunkle Farben (grün, blau) geringe Aktivität definieren (Weishaupt et al. 2014).

Wiederum eine Sonderform der fMRT ist die sogenannte Echtzeit-(realtime)fMRT. Mittels speziellen Aufbaus und spezifischer Verarbeitungsalgorithmen kann die Information aus dem BOLD-Signal der fMRT-Aufnahme des Patienten in Echtzeit extrahiert und als Hirnaktivität dargestellt werden. So kann dem Patienten zum Beispiel im Rahmen eines Neurofeedback-Trainings ermöglicht werden, seine neuronale Aktivität in umschriebenen Hirnarealen darzustellen und diese somit bewusst zu modulieren (Schneider und Fink 2013).

### **3.2.6. Paradigma/ Versuchsaufbau**

Die MRT-Messungen am Institut für klinische Radiologie wurden am 3 Tesla Philips MR Systems Ingenia – Magnetresonanztomographen (Release 4.1 Level 3 2013-04-05, Philips Medical Systems Nederland B.V.) durchgeführt. Die verwendete 32-zeilige Kopfspule wurde mit einem aufsetzbaren Spiegel ausgestattet, damit ein Monitor, welcher hinter dem MRT positioniert wurde, vollständig betrachtet werden konnte. Dieser Monitor wurde dazu verwendet, um den Patienten während der Messung bzw. den Neurofeedback-Durchgängen Bilder zu präsentieren sowie die individuelle Hirnaktivität in der Zielregion in Echtzeit darzustellen. Mittels eines Bauchgurtes sowie Fingerclips wurden während der gesamten Messung physiologische Daten wie Herzfrequenz und Atemkurvenverlauf aufgezeichnet und überwacht.

Die gesamte MRT-Messung umfasste acht Sequenzen und wurde in einer geplanten Dauer von 55 Minuten durchlaufen. In der ersten Sequenz, der sogenannten „Smart Brain-Sequenz“, erfolgte eine Laser-unterstützte Ausrichtung der Schnittebene, welche parallel zur AC-PC-Achse, also einer Achse, die die anteriore Kommissur (AC) mit der posterioren Kommissur (PC) verbindet, verlaufen sollte. Im Anschluss daran wurden die anatomischen Daten, mittels der T1w-Sequenz aufgezeichnet. Die Definition der funktionellen Zielregion (Region of Interest = ROI) erfolgte während der Präsentation visueller Hinweisreize. Hierfür wurden die Probanden gebeten, die präsentierten Bilder anzusehen. Für Patienten der Placebo-Kontrollgruppe wurden dabei Hirnareale als ROI definiert, welche nicht mit Sucht assoziiert sind und gleichzeitig nur eine geringe Aktivität aufwiesen. Für Patienten der Real-Gruppe hingegen wurden ROIs in Hirnregionen definiert, welche nachgewiesenermaßen Suchtassoziation aufweisen. Hierzu zählen insbesondere:

- anteriorer cingulärer Kortex (ACC)
- Insula
- dorsolateraler präfrontaler Kortex (DLPFC)

Eine Auswahl der jeweiligen Zielregion für die einzelnen Real-Probanden erfolgte entsprechend der individuellen Aktivität am jeweiligen Studientag.

Im Anschluss erfolgte eine Ruhe-Netzwerk (Resting-State) -Sequenz. Während dieser Sequenz wurde der Monitor abgedunkelt und der Patient gebeten die Augen zu schließen und zu entspannen. Diese Sequenz wurde nach den Neurofeedback-Durchgängen, am Ende der Messung, wiederholt. Nachdem die erste Ruhe-Netzwerk-Sequenz beendet war, folgten drei Neurofeedback-Durchgänge. Während dieser Durchgänge wurden den Patienten neben den Bildern ein Balkendiagramm in Form eines Thermometers präsentiert. Dabei bedeuteten hohe positive Ausschläge auf diesem Thermometer starke Aktivität in der zuvor ausgewählten Zielregion, wohin negative Ausschläge Aktivitätsabnahme innerhalb dieser bedeuteten.



Ziel der Probanden war es mittels verschiedener Methoden (z.B. Kopfrechnung, Zählen, Gedankenspiele) bewusst Einfluss auf diese Zielregion zu nehmen, d.h. die Ausschläge auf dem Thermometer zu minimieren bzw. zu negativeren, was einer Minimierung der neuronalen Aktivität entspricht (Abb. 3-2).

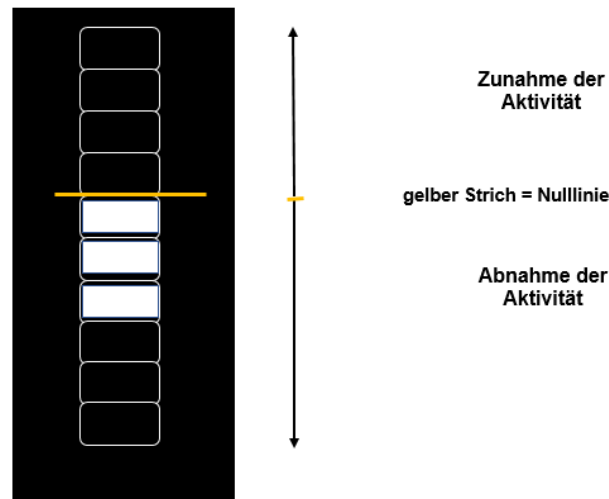


Abb. 3-2: Thermometer, welches, während der Präsentation von Cues, die neuronale Aktivität visualisiert

Für diese Neurofeedback-Durchgänge, bzw. die Auswahl der ROI, wurde ein Programm benötigt welches parallel und gekoppelt zum MRT-Scanner die erhobenen Daten in Echtzeit analysiert. Hierzu wurde das Programm „TurboBrainVoyager“ (TBV, Version 3.0, R. Goebel, Maastricht, 2011) verwendet, welches auf einen separaten Laptop betrieben wurde. Um eine Synchronisation zwischen TurboBrainVoyager und MRT-Scanner zu gewährleisten wurde eine Trigger-Box verwendet.

Für die Präsentation der neutralen sowie sucht-assoziierten Bilder wurde das Programm PsychoPy (v1.78.00, J. Peirce, 2014) verwendet. Als neutrale Bilder dienten hierbei unter anderem Landschaftsaufnahmen, Bilder von Gegenständen aus dem Alltag, sowie weitere Bilder, welche nicht in Zusammenhang mit Alkohol stehen. Als sucht-assoziierte Bilder wurden unter anderem Bilder von ausgewählten Alkoholika wie Bier und Wein, Aufnahmen aus einer Bar, sowie weitere Bilder welche direkt oder indirekt auf Alkohol bzw. dessen Konsum hinweisen, verwendet. Die Präsentation der jeweiligen Bilder erfolgte in insgesamt 9 Blöcken (5 neutrale, 4 sucht-assoziierte) von je zehn unterschiedlichen neutralen und zehn assoziierten Bildern. Diese wurden in pseudorandomisierter Abfolge präsentiert, wobei jeweils das einzelne Bild für eine Sekunde für den Probanden am Monitor zu sehen war.

Bei der Localizer-Sequenz dauerten die Blöcke mit sucht-assoziierten Bildern 80 Sekunden, die Blöcke mit neutralen Bildern 40 Sekunden, wobei mit diesen begonnen wurde (Abb. 3-3).

Während der folgenden drei Neurofeedback-Durchgänge dauerten die sucht-assoziierten und neutralen Blöcke gleich lang, jeweils 40 Sekunden, wobei wiederum mit den neutralen begonnen wurde (Abb. 3-3).

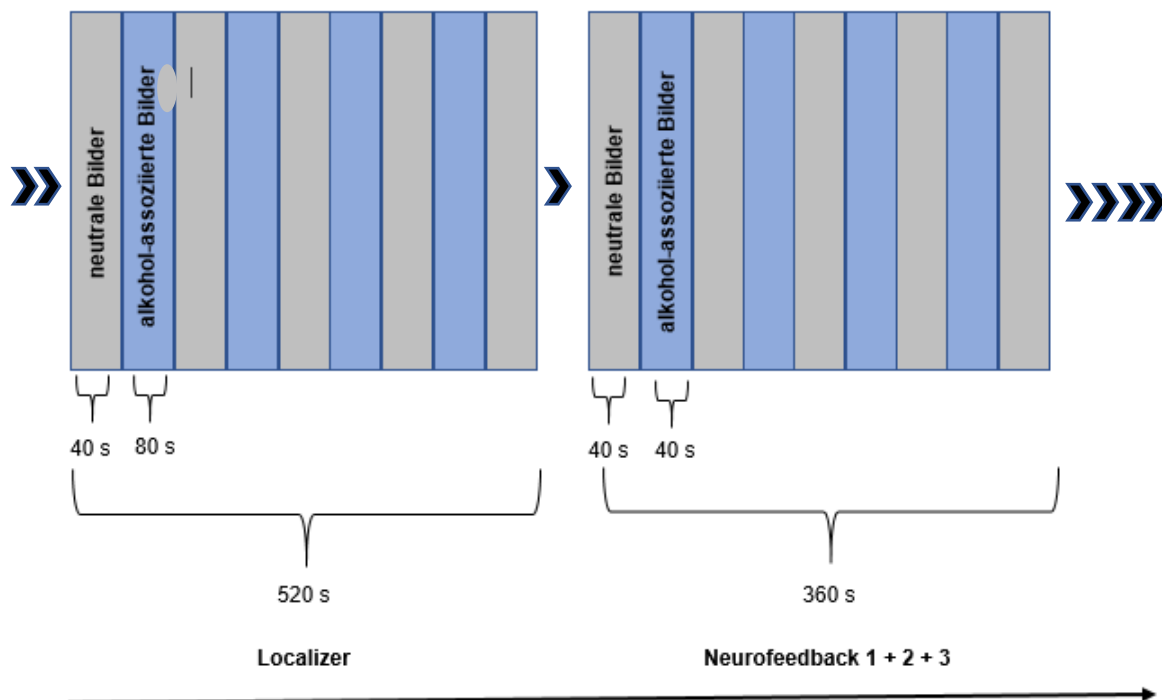


Abb. 3-3: Schematische Darstellung der Bilderpräsentation für die funktionellen Sequenzen (Localizer, Neurofeedback 1 – 3)

### 3.2.7. Verwendete Parameter der MRT-Aufnahmen

Folgende Parameter wurden sowohl für die Messungen am MRT, als auch für die Auswertung der erhobenen anatomischen und funktionellen Daten verwendet:

Parameter	Wert
Schichtdicke	4 mm
Größe in x-Richtung	128 mm
Größe in y-Richtung	128 mm
Anzahl der Schichten	25
Voxelgröße	3 x 3 x 4 mm
TR	2000 ms
TE	35 ms
Interslice-Time	80 ms
Anzahl der Aufnahmen	187
Anzahl der zu überspringenden Aufnahmen	5

Tabelle 3-1: verwendete Parameter

### **3.2.8. Fragebögen**

An jedem Studientag wurden die Patienten gebeten, verschiedene Fragebögen zu bearbeiten. Die Anzahl der Fragebögen variierte je nach Tag (siehe Tabelle 3-2). Im Folgenden werden die verwendeten Fragebögen aufgezählt und kurz beschrieben:

#### **- Fragebogen zu den soziodemographischen Daten:**

Mit Hilfe dieses Fragebogens werden soziodemographische der Probanden erhoben. Neben allgemeinen Daten wie Alter, Muttersprache sowie Schulbildung, Beruf und aktuelle Tätigkeit, werden ebenfalls Berufsausbildung sowie Berufsbezeichnung der Eltern erfragt. Des Weiteren werden medizinische Angaben wie Hörbehinderungen, Vorerkrankungen, insbesondere neurologische Erkrankungen z.B. Schädel-Hirn-Traumata, Tumore oder Epilepsien, sonstige chronische Erkrankungen, sowie psychiatrische und neurologische Erkrankungen bei erstgradig Verwandten erfasst. Ebenfalls werden Angaben über einzunehmende Medikamente und möglichen Substanzgebrauch, wie Alkohol, Nikotin und Drogen erfragt (Fragebogen siehe Anhang).

#### **- NEO-Fünf-Faktoren-Inventar (NEO-FFI) (Costa & McCrae, 1992)**

Mit Hilfe dieses Fragebogens können fünf grundlegende Faktoren der Persönlichkeit erfasst und Unterschiede in der Persönlichkeit sichtbar gemacht werden. Zu den erfassten Dimensionen, welche mittels 60 Items erfragt werden, zählen Neurotizismus, Extraversion, Offenheit für Erfahrung, Verträglichkeit und Gewissenhaftigkeit; diese werden auch als „Big Five“ bezeichnet. Dabei umfasst die Skalierung die Wahlmöglichkeiten, Starke Ablehnung (SA), Ablehnung (A), Neutral (N), Zustimmung (Z) und Starke Zustimmung (SZ).

#### **- Wortschatztest (WST) (Schmidt & Metzler, 1992)**

Insgesamt dient dieser Fragebogen zur Erfassung des verbalen Intelligenzniveaus und der Beurteilung des Sprachverständnisses. Es besteht die Aufgabe, aus einer Reihe von sechs verschiedenen Begriffen, das Zielwort unter den fünf Distraktoren zu finden, d.h. nur einen der sechs Begriffe gibt es in der deutschen Sprache auch wirklich. Insgesamt müssen 40 dieser Begriffreihen gelöst werden, wobei der Schwierigkeitsgrad von Reihe eins bis 40 kontinuierlich zunimmt.

#### **- State-Trait-Ärgerausdrucks-Inventar (STAXI) (Schwenkmezger, Hodapp & Spielberger, 1992)**

Dieser Fragebogen dient dazu verschiedene Aspekte des Ärgers zu erfassen und in ihrer jeweiligen Intensität festzuhalten. Der Test umfasst fünf Skalen mit insgesamt 44 Items, welche mittels vier Stufen bewertet werden müssen. Die Skalen „State“ (Zustandsärger),

„Trait“ (Eigenschaftsärger), „Anger In“ (nach innen gerichteter Ärger), „Anger Out“ (nach außen gerichteter Ärger) sowie „Anger Control“ (kontrollierte Ärgerverarbeitung) beschreiben hierbei die verschiedenen Dimensionen des Ärgers sowie den Umgang hiermit.

**- State-Trait-Angst-Inventar (STAI) (Laux, Glanzmann, Schaffner & Spielberger, 1981)**

Dieses Inventar dient der Erfassung von Angst. Dabei wird eine State-Skala (Zustandsangst) von einer Trait-Skala (Eigenschaftsangst) unterschieden und mit jeweils 20 vierfach gestuften Items bewertet. Hierbei wird die Zustandsangst als vorübergehender emotionaler Zustand mit Gefühlen der Spannung und ängstlicher Erwartung auf eine bedrohlich bewertete Situation, und die Eigenschaftsangst als generelle Tendenz zur Angstreaktion, definiert.

**- Beck Depressions Inventar (BDI) (Beck, Ward, Mendelson, Mock & Erbaugh, 1961)**

Der Beck-Depressions-Inventar dient dazu, die Schwere von depressiven Symptomen innerhalb der letzten Wochen zu identifizieren. Hierfür hat der Patient die Möglichkeit 21 Items mit Hilfe von vier Antwortmöglichkeiten und einer Skalierung von 0 bis 3 zu bewerten. Beispiel hierfür:

- (0) Ich fühle mich nicht traurig.
- (1) Ich fühle mich traurig.
- (2) Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los.
- (3) Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es kaum noch ertrage.

Dabei werden folgende Items/ Kategorien vom BDI erfasst:

- (A) Traurige Stimmung
- (B) Pessimismus
- (C) Versagen
- (D) Unzufriedenheit
- (E) Schuldgefühle
- (F) Strafbedürfnis
- (G) Selbsthass
- (H) Selbstanklage
- (I) Selbstmordimpulse
- (J) Weinen
- (K) Reizbarkeit
- (L) Isolierung und sozialer Rückzug
- (M) Entschlussfähigkeit
- (N) Negatives Körperbild
- (O) Arbeitsunfähigkeit
- (P) Schlafstörung
- (Q) Ermüdbarkeit
- (R) Appetitverlust
- (S) Gewichtsverlust
- (T) Vermehrte Sorgen um Gesundheit
- (U) Libidoverlust

Der jeweilige Punktwert wird aufsummiert und zu einem Gesamtwert zusammengefasst. Dabei wird der Gesamtwert wie folgt bewertet:

0 – 13 entspricht keiner Depression/ klinisch unauffällig

14 – 19 entspricht einer milden Depression

20 – 28 entspricht einer mittleren Depression

29 – 63 entspricht einer schweren Depression

#### **- Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11) (Patton, Stanford & Barratt, 1995)**

Der BIS-11 ist eines der am weitesten verbreiteten Verfahren zur Erfassung der Impulsivität. Mit Hilfe von 34 Items und einer Skalierung von 1 bis 4 (1 = selten/nie; 2 = gelegentlich; 3 = oft; 4 = fast immer/immer) werden die drei Faktoren planende, motorische und aufmerksamkeitsbasierte Impulsivität erfasst.

#### **- Obsessive-Compulsive-Drinking-Scale (OCDS) (Mann & Ackermann, 2000)**

Mit Hilfe des OCDS lässt sich das subjektiv empfundene Alkoholverlangen (Craving), sowie die Rückfallgefährdung der Patienten einschätzen. Dieser Fragebogen umfasst 14 Fragen, die sich unter anderem auf das Trinkverhalten, Trinkgewohnheiten sowie die Auswirkungen des Trinkens, beziehen. Alle Items lassen sich auf einer Skala von 0 bis 4 bewerten, woraus sich neben einem Gesamtwert (0 – 56) noch je zwei zusätzliche Summenwerte, welche zum einen auf Gedanken und zum anderen auf Handlungsimpulse bezogen sind, ergeben. Diese Fragebögen wurden pro Studientag vom Probanden zweimal ausgefüllt; vor der MRT-Messung und im Anschluss daran. Dabei wurde der Gesamtwert, bzw. Subwert vor der Messung, mit den Werten nach der Messung verglichen, um so mögliche Veränderungen zwischen beiden Zeitpunkten, insbesondere im Hinblick auf das Verlangen (Craving), zu identifizieren.

Fragebögen						
	Tag 1		Tag 2		Tag 3	
	Vorher	Nachher	Vorher	Nachher	Vorher	Nachher
Soziodemographische Daten	X					
NEO-FFI	X					
Wortschatztest	X					
STAXI	X		X		X	
STAI	X		X		X	
BDI	X		X		X	
BIS-11	X		X		X	
OCDS	X	X	X	X	X	X

Tabelle 3-2: Übersicht über die an den einzelnen Tagen zu bearbeitenden Fragebögen

Abkürzungen: NEO-FFI: NEO-Fünf-Fragen-Inventar, STAXI: State-Trait-Anxiety-Inventory, STAI: State-Trait-Angstinventar, BDI: Beck-Depressions-Inventar, BIS-11: Barratt-Impulsiveness-Scale, OCDS: Obsessive-Compulsive-Drinking-Scale

### 3.2.9. Nachbefragung der Patienten

Im Anschluss an die MRT-Messungen wurden die Patienten jeweils im Abstand von drei, sechs, und 12 Monaten an den letzten Studientag nachbefragt. Dies erfolgte telefonisch. Hierbei lag der Fokus insbesondere auf der Frage nach bestehender Abstinenz oder Rückfall. Darüber hinaus wurden die Patienten nach Ihrer Zuversicht und Motivation für eine weiterhin bestehende Abstinenz bzw. für das Erreichen einer zukünftigen Abstinenz befragt. Dies wurde anhand einer Skala von 0 (= überhaupt nicht zuversichtlich) bis 10 (= absolut zuversichtlich) bewertet. Abschließend sollten die Probanden auf einer Skala von 0% (= überhaupt nicht Erfolg versprechend) bis 100 % (= absolut Erfolg versprechend) angeben, für wie entscheidend sie zum einen die Studienteilnahme am „Neurofeedback“ und die „Gruppentherapie“ im Rahmen ihres stationären bzw. teilstationären Aufenthaltes in Kombination, sowie einzeln betrachtet, für das Erreichen der Abstinenz, einstufen würden (Fragebogen siehe Anhang).

## 3.3 Datenauswertung

Die Analyse der rtfMRT-Daten (funktionelle sowie anatomische Daten) geschah mithilfe des Programms Brain Voyager QX (Version 2.8.0.2430; BrainInnovation, Maastricht).

### 3.3.1 Konvertierung der Daten

Alle Daten der MRT-Messungen lagen zunächst im DICOM-Format vor. Für die Weiterverarbeitung mussten die Rohdaten zunächst mit Hilfe des Programms „MRIConvert“ (Version 2.0.7 build 369, University of Oregon, Lewis Center for Neuroimaging, 2013) in das

„NifTi-Format“ konvertiert werden. Nach dieser Konvertierung wurden die einzeln erstellten Sequenzen sichtbar.

### **3.3.2. Datenauswertung mittels Brain Voyager QX**

Die Auswertung mittels Brain Voyager QX begann mit der Bearbeitung der funktionellen Daten. Dabei wurden aufgrund vom „T1-Sättigungseffekt“ sowie möglicher Magnetfeldinhomogenitäten jeweils die ersten fünf Aufnahmen jeder funktionellen Sequenz verworfen, sodass letztlich 182 Bilder bei der Auswertung berücksichtigt werden konnten. Bei der Vorverarbeitung der funktionellen Daten erfolgte eine zeitliche Glättung mittels Cubic-Spline-Interpolation, sowie die Korrektur von Bewegungsartefakten anhand trilinearer Interpolation anhand eines reduzierten Datensatzes.

Die anatomischen bzw. strukturellen Daten lagen nach der Konvertierung in Form eines dreidimensionalen Datensatzes mit insgesamt 220 Schnitten, sowie einer Voxel-Auflösung von jeweils 1 in X, Y, und Z-Richtung, vor. Die räumliche Anpassung der Daten erfolgte manuell. Zunächst wurden diese in ACPC-Richtung angepasst, und anschließend anhand von Referenzpunkten (anteriore Kommissur, posteriore Kommissur, anteriorer, posteriorer, superiorer sowie inferiorer Punkt) ausgerichtet.

Nach Vorverarbeitung der funktionellen sowie anatomisch/strukturellen Daten erfolgte im nächsten Schritt die manuelle Übereinanderlagerung dieser Datensätze. Dies geschah mit Hilfe von vier bis sechs manuell ausgewählten strukturellen Orientierungspunkten, sodass man als Ergebnis eine so genannte VTC-Datei erhielt. Die VTC-Datei beinhaltet die Abbildung von funktionellen Daten (Localizer, Neurofeedback) des gesamten Kopfes über den Zeitraum angepasst an einen dreidimensionalen anatomischen Datensatz. Diese wurde abschließend noch durch eine Glättung mit einem Gaußfilter (FWHM) von 8,0 mm bearbeitet.

Somit wurden aus allen funktionellen Daten VTC-Dateien erstellt. Diese bilden die Grundlage für die folgende Gruppenanalyse mittels eines allgemeinen linearen Modells, was als GLM-Datei bezeichnet wird.

Bevor eine GLM erstellt werden konnte, musste zunächst ein sogenanntes „Stimulation Protokoll“ erstellt werden. Hierbei wurde das Paradigma mit der Dauer jeweiligen Bilder-Blöcke (Suchtassoziation und neutral) definiert, sodass mit Hilfe dieses Protokolls bestimmt werden konnte, zu welchen Zeitpunkten craving-assoziierte bzw. neutrale neuronale Reaktionen erwartet werden. Dieses Protokoll wurde im Anschluss mit dem dreidimensionalen Zeitreihen-Datensatz verknüpft und daraus das GLM berechnet. Mit Hilfe dieses allgemeinen linearen Modells, in das die auswertbaren Datensätze aller Probanden mit einbezogen wurde, konnten nun Unterschiede der neuronalen Aktivierung der

verschiedenen Probanden-Gruppen untereinander, sowie zwischen den jeweilig einzelnen Sequenzen berechnet bzw. detektiert werden.

Die Analyse der Brodmann-Areale der aktiven Hirnregionen erfolgte mit dem Programm Talairach-Client©.

Zur Analyse der ROIs wurden diese zunächst in VOIs (Voxel of Interest, 3 x 3 x 4 mm) konvertiert. Für den anschließenden T-Test wurden als Analyse-Parameter ein statistischer T-Wert von Maximum 8,000 und Minimum 1,654 (Konfidenzintervall,  $p < 0,099$ ) verwendet. Dabei wurden sowohl Voxel mit erhöhter als auch reduzierter Aktivität betrachtet und ausgewertet, wobei der maximale und durchschnittliche T-Wert, der durchschnittliche p-Wert sowie Größenparameter der ROIs bestimmt wurden.

### **3.3.3. Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung geschah mit Hilfe des Programms SPSS in der Version 24 für Windows (IBM SPSS Statistics Version 24.0.0.0 32-Bit-Version). Dabei wurden die Ergebnisse der ROI-Analyse mittels des Mann-Whitney-U-Test mit einem Signifikanzniveau  $p < 0,005$  unter Anwendung einer Bonferroni-Korrektur verglichen. Die Fragebogen-Auswertung geschah mittels T-Test bei unabhängigen und gepaarten Stichproben. Bei entsprechender Signifikanz der Werte wurde im Anschluss eine post-hoc-Testung, ebenfalls unter Anwendung der Bonferroni-Korrektur, durchgeführt.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1 Ergebnisse der funktionellen MRT-Untersuchung**

In die Ergebnisse der funktionellen MRT-Untersuchung flossen die Daten von insgesamt 48 Patienten ein. Bei der separaten Analyse der abstinenten Patienten konnten nicht die Daten aller 48 Patienten berücksichtigt werden, da insgesamt sieben Patienten für eine Nachbefragung nicht zu erreichen waren.

	Real	Sham
Gesamtzahl	26	26
Abstinenz	15	11
Rückfall	7	8
Lost-to-follow-up	2	5
Ausschluss	2	2
Abstinenzquote	68,2 %	57,9%
Rückfallquote	31,8 %	42,1 %

Tabelle 4-1: Übersicht über Patienten der Real- und Sham-Gruppe



#### 4.1.1. Vergleich der BOLD-Reaktion von Patienten der Real-Gruppe versus Patienten der Sham-Gruppe in der Gesamtbetrachtung von Tag eins bis Tag drei

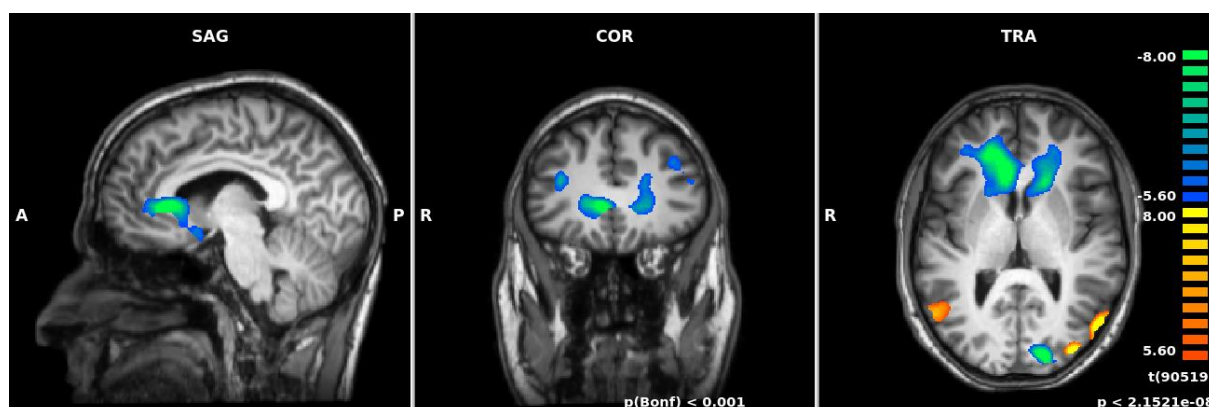


Abb. 4-1: Vergleich des Neurofeedback-Durchganges 1-3 von Patienten der Real-Gruppe versus Patienten der Sham-Gruppe an Tag 1-3 (jeweils alkohol-assoziierte Bilder vs. neutrale Bilder).

fixed effects analysis,  $q$  (FDR) < 0,001,  $p$  (Bonf) < 0,001,  $T$ : 5,6 – 8,0, cluster threshold: 30 Voxel, Talairach-Koordinaten  $x$ : 8  $y$ : 29  $z$ : 6

			Koordinaten der Schwerpunkte			T-Wert		
Hirnregion	BA	Seite	TAL X	TAL Y	TAL Z	Größe	Ø	Max.
Hirnregionen mit verminderter BOLD-Reaktion beim Vergleich der Real- versus Sham-Gruppe								
Frontallappen								
Anteriorer cingulärer Kortex	24, 32	Rechts	19	26	10	15402	-6,60	-9.26
Anteriorer cingulärer Kortex, Claustrum	24, 32, 16	Links	-21	23	16	10339	-6,28	-8,50
Nucleus Caudatus		Rechts	19	26	10	15402	-6,60	-9.26
Okzipitallappen								
Gyrus lingualis, Cuneus	17	Links	-15	-88	4	1513	-6,96	-9,22
Hirnregionen mit gesteigerter BOLD-Reaktion beim Vergleich der Real- versus Sham-Gruppe								
Okzipitallappen								
Cuneus, Precuneus	18/31	Rechts	20	-76	19	1996	6,85	9,02
Gyrus okzipitalis inferior	19	Rechts	42	-72	-3	908	6,41	7,64
Gyrus okzipitalis medius	19/37	Links	-45	-72	4	3442	7,24	11.01

Temporallappen								
Gyrus temporalis inferior	20	Rechts	44	-12	-16	2082	6,69	9,68
Gyrus temporalis medius	39	Rechts	52	-57	10	1258	6,67	9.19

Tabelle 4-2: Vergleich des Neurofeedback-Durchganges 1-3 von Patienten der Real-Gruppe versus Patienten der Sham-Gruppe an Tag 1-3 (jeweils alkohol-assoziierte Bilder vs. neutrale Bilder).

fixed effects analysis,  $q$  (FDR) < 0,001,  $p$  (Bonf) < 0,001,  $T$ : 5,6 – 8,0, cluster threshold: 30 Voxel

Abkürzungen: BA: Brodmann Area; R: rechts; L: links; TAL X, Y, Z: Talairach-Koordinaten; Größe:

Anzahl aktivierter Voxel; Max: maximaler T-Wert; Ø: durchschnittlicher T-Wert; NF: Neurofeedback

Bei diesem Vergleich wurden Patienten der Real- und Sham-Gruppe, hinsichtlich der Unterschiede in ihren neuronalen Reaktionen auf sucht-assoziierte im Vergleich zu neutralen Cues, miteinander verglichen.

Dabei zeigte sich, dass Patienten der Real-Gruppe im Vergleich zu Patienten der Sham-Gruppe vor allem in frontalen, aber auch in okzipitalen und temporalen Regionen eine Veränderung der neuronalen Aktivierung aufwiesen. Insbesondere im anterioren cingulären Cortex (ACC, BA 32), im Claustrum (BA 16) sowie im Nucleus caudatus kam es zu einer deutlichen Abnahme der neuronalen Aktivität bei der Gesamtbetrachtung der Tage eins bis drei. In okzipitalen Regionen, wie zum Beispiel im Cuneus/Precuneus (BA 18/31) aber auch im Gyrus lingualis (BA 17) sowie im Gyrus okzipitalis inferior (BA 19) und medius (BA 37), aber auch in temporalen Regionen, wie beispielsweise dem Gyrus temporalis inferior (BA 20) und medius (BA 39), kam es dabei bei Real-Patienten im Vergleich zu Sham-Patienten zu einer Zunahme der neuronalen Aktivität.

Eine detaillierte Auflistung der aktivierten Hirnregionen findet sich in Tabelle 4-2.

#### 4.1.2. Veränderungen der BOLD-Reaktionen bei Patienten der Real-Gruppe in der Gesamtbetrachtung von Tag eins bis Tag drei

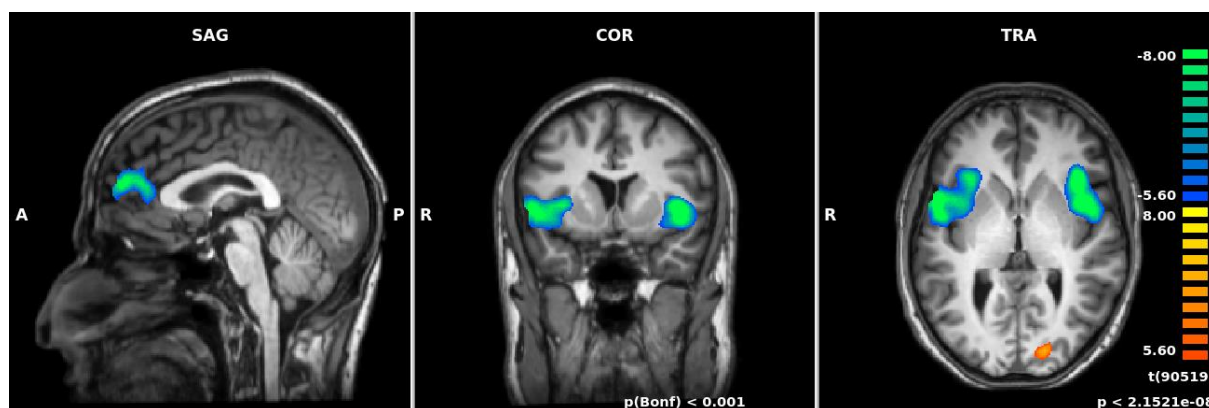


Abb. 4-2: Vergleich drittes Neurofeedback minus erstes Neurofeedback für die Studientage 1-3 (jeweils alkohol-assoziierte Bilder vs. neutrale Bilder).

fixed effects analysis,  $q$  (FDR) < 0,001,  $p$  (Bonf) < 0,001,  $T$ : 5,6 – 8,0, cluster threshold: 30 Voxel, Talairach-Koordinaten  $x$ : 0  $y$ : 9  $z$ : 3

			Koordinaten der Schwerpunkte				T-Wert	
Hirnregion	BA	Seite	TAL X	TAL Y	TAL Z	Größe	Ø	Max.
Hirnregionen mit verminderter BOLD-Reaktion beim Vergleich drittes Neurofeedback minus erstes Neurofeedback für die Studientage 1 - 3								
Frontallappen								
Anteriorer cingulärer Kortex	32	Links	-10	39	2	901	-6,73	-9,86
Gyrus frontalis inferior	47	Rechts	41	19	1	12695	-6,81	-9,28
	47	Links	-39	11	0	8973	-7,16	-9,75
Gyrus frontalis medialis	8/9	Links	-2	50	19	5936	-6,66	-9,51
Insula	13	Rechts	41	19	1	12695	-6,81	-9,28
	13	Links	-39	11	0	8973	-7,16	-9,75
Hirnregionen mit gesteigerter BOLD-Reaktion beim Vergleich drittes Neurofeedback minus erstes Neurofeedback für die Studientage 1 - 3								
Okzipitallappen								
Gyrus lingualis	17	Links	-14	-87	-1	1033	6,13	7,29

Tabelle 4-3: Vergleich drittes Neurofeedback minus erstes Neurofeedback für die Studientage 1-3 (jeweils alkohol-assoziierte Bilder vs. neutrale Bilder). fixed effects analysis,  $q$  (FDR) < 0,001,  $p$  (Bonf) < 0,001,  $T$ : 5,6 – 8,0, cluster threshold: 30 Voxel

Abkürzungen: BA: Brodmann Area; R: rechts; L: links; TAL X, Y, Z: Talairach-Koordinaten; Größe:

Anzahl aktivierter Voxel; Max: maximaler T-Wert; Ø: durchschnittlicher T-Wert; NF: Neurofeedback

Insgesamt zeigten Patienten der Real-Gruppe eine Abnahme der neuronalen Aktivität während der drei Studientage. In frontalen Hirnregionen, insbesondere der anteriore cinguläre Kortex (ACC, BA 32), die Insula (BA 13) sowie der Gyrus frontalis inferior und medialis (BA 47, 8/9) kam es dabei im Verlauf zu einer ausgeprägten Reduktion der neuronalen Aktivität. Die Betrachtung der alkohol-assoziierten im Vergleich zu neutralen Cues führte darüber hinaus zu einer Aktivierung des Gyrus lingualis (BA 17), welcher den primären visuellen Cortex beinhaltet.

Eine detaillierte Auflistung der aktivierten Hirnregionen findet sich in Tabelle 4-3.

### 4.1.3. Veränderungen der BOLD-Reaktionen bei Patienten der Sham-Gruppe in der Gesamtbetrachtung von Tag eins bis Tag drei

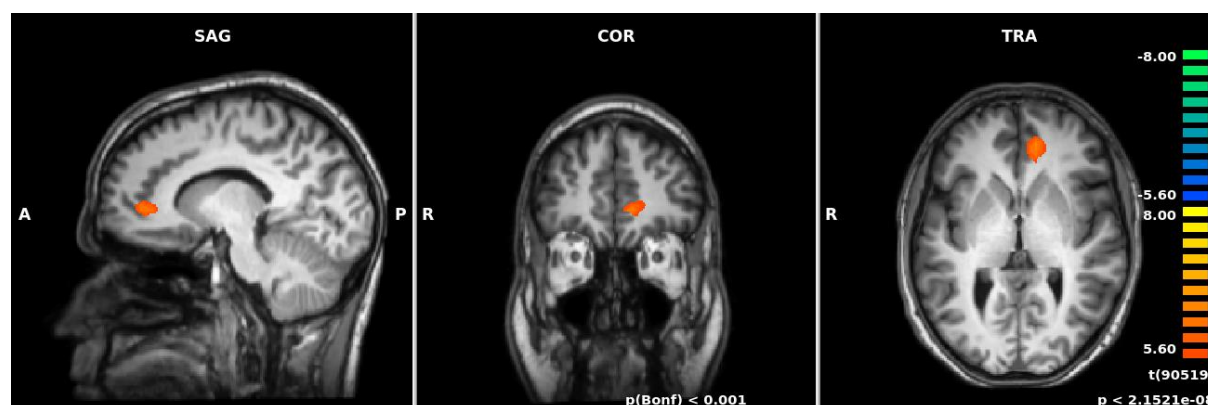


Abb. 4-3: Vergleich drittes Neurofeedback minus erstes Neurofeedback für die Studientage 1-3 (jeweils alkohol-assoziierte Bilder vs. neutrale Bilder).

fixed effects analysis,  $q$  (FDR) < 0,001,  $p$  (Bonf) < 0,001,  $T$ : 5,6 – 8,0, cluster threshold: 30 Voxel, Talairach-Koordinaten  $x$ : 11  $y$ : 42  $z$ : 3

			Koordinaten der Schwerpunkte			T-Wert		
Hirnregion	BA	Seite	TAL X	TAL Y	TAL Z	Größe	Ø	Max.
Hirnregionen mit gesteigerter BOLD-Reaktion beim Vergleich drittes Neurofeedback minus erstes Neurofeedback für die Studientage 1 - 3								
Frontallappen (limbisches System)								
Anteriorer cingulärer Kortex	32	Links	-11	42	4	819	5,90	6,46

Tabelle 4-4: Vergleich drittes Neurofeedback minus erstes Neurofeedback für die Studientage 1-3 (jeweils alkohol-assoziierte Bilder vs. neutrale Bilder).

fixed effects analysis,  $q$  (FDR) < 0,001,  $p$  (Bonf) < 0,001,  $T$ : 5,6 – 8,0, cluster threshold: 30 Voxel

Abkürzungen: BA: Brodmann Area; R: rechts; L: links; TAL X, Y, Z: Talairach-Koordinaten; Größe:

Anzahl aktivierter Voxel; Max: maximaler T-Wert; Ø: durchschnittlicher T-Wert; NF: Neurofeedback

Patienten der Sham-Gruppe zeigten in der Gesamtbetrachtung der Tage eins bis drei insgesamt eine Zunahme der neuronalen Aktivität. Diese Zunahme zeigte sich insbesondere im anterioren cingulären Kortex (ACC, BA 32).

Eine detaillierte Auflistung der aktivierten Hirnregionen findet sich in Tabelle 4-4.

### 4.1.4. Gesamtveränderung der neuronalen Aktivität bei Patienten der Real-Gruppe im Verlauf des Studienzeitraumes

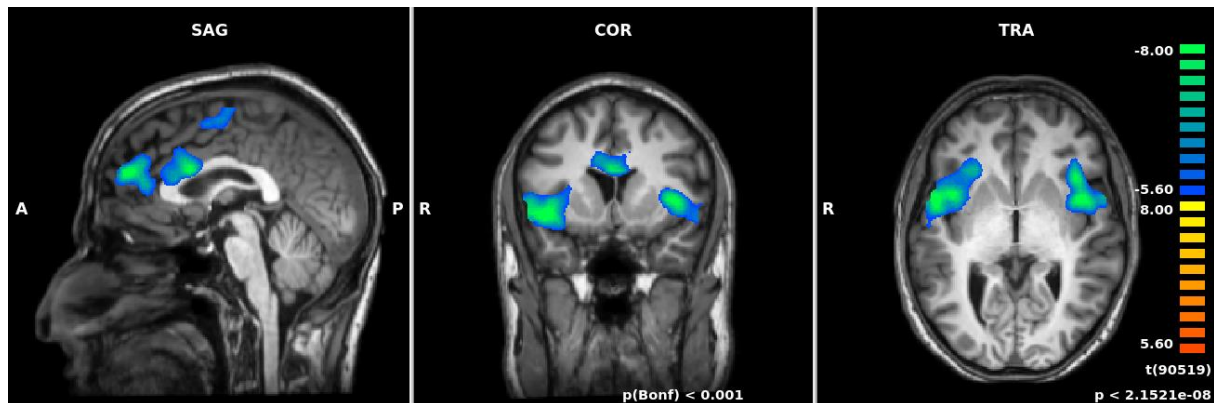


Abb. 4-4: Vergleich drittes Neurofeedback von Tag drei minus erstes Neurofeedback von Tag eins (jeweils alkohol-assoziierte Bilder vs. neutrale Bilder).

fixed effects analysis,  $q$  (FDR) < 0,001,  $p$  (Bonf) < 0,001,  $T$ : 5,6 – 8,0, cluster threshold: 30 Voxel, Talairach-Koordinaten  $x$ : 0  $y$ : 9  $z$ : 3

			Koordinaten der Schwerpunkte				T-Wert	
Hirnregion	BA	Seite	TAL X	TAL Y	TAL Z	Größe	Ø	Max.
Hirnregionen mit verminderter BOLD-Reaktion beim Vergleich letztes Neurofeedback von Tag 3 minus erstes Neurofeedback von Tag 1								
Frontallappen								
Gyrus frontalis medialis	6	Links/ Rechts	0	-6	57	1600	-6,01	-6,74
Gyrus postcentralis	3	Rechts	47	-12	42	1910	-6,16	-7,30
Gyrus praecentralis	44	Links	-40	10	2	9430	-6,76	-8,53
	4	Rechts	47	-12	42	1910	-6,16	-7,30
Insula	13	Links	-40	10	2	9430	-6,76	-8,53
subgyral, extranukleär	/	Rechts	18	26	14	35203	-6,57	-9,45
Kleinhirn								
Culmen, Declive	/	Rechts	18	-55	-10	836	-6,20	-7,12
Temporallappen								
Gyrus parahippocampalis	19	Rechts	18	-55	-10	836	-6,20	-7,12

Tabelle 4-5: Vergleich drittes Neurofeedback von Tag drei minus erstes Neurofeedback von Tag eins (jeweils alkohol-assoziierte Bilder vs. neutrale Bilder).

fixed effects analysis,  $q$  (FDR) < 0,001,  $p$  (Bonf) < 0,001,  $T$ : 5,6 – 8,0, cluster threshold: 30 Voxel

Abkürzungen: BA: Brodmann Area; R: rechts; L: links; TAL X, Y, Z: Talairach-Koordinaten; Größe:

Anzahl aktivierter Voxel; Max: maximaler T-Wert; Ø: durchschnittlicher T-Wert; NF: Neurofeedback

Beim Vergleich des dritten Neurofeedbacks des letzten Messtages minus dem ersten Neurofeedback des ersten Messtages zeigte sich bei Patienten der Real-Gruppe eine neuronale Aktivitätsabnahme in frontalen Hirnregionen. Insbesondere der Gyrus frontalis medialis (BA 6), der Gyrus prae- und postcentralis (BA 3, 44) sowie die Insula (BA 13) zeigten diese Abnahme. Auch Regionen des Temporallappen, insbesondere der Gyrus parahippocampalis (BA 19) als Bestandteil des limbischen Systems, zeigte eine deutliche Aktivitätsminderung.

Eine detaillierte Auflistung der aktivierten Hirnregionen findet sich in Tabelle 4-5.

#### 4.1.5. Gesamtveränderung der neuronalen Aktivität bei Patienten der Sham-Gruppe im Verlauf des Studienzeitraumes

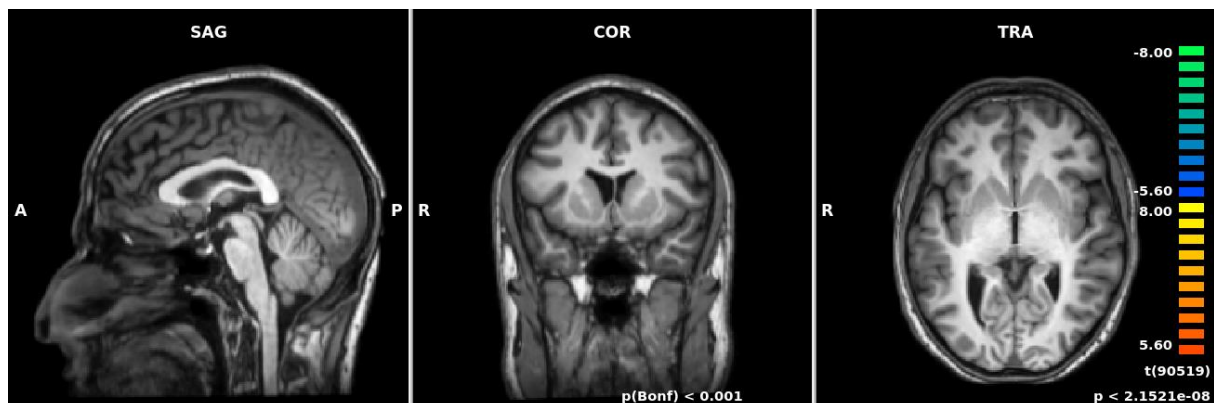


Abb. 4-5: Vergleich drittes Neurofeedback von Tag drei minus erstes Neurofeedback von Tag eins (jeweils alkohol-assoziierte Bilder vs. neutrale Bilder).

fixed effects analysis,  $q$  (FDR) < 0,001,  $p$  (Bonf) < 0,001,  $T$ : 5,6 – 8,0, cluster threshold: 30 Voxel, Talairach-Koordinaten  $x$ : 0  $y$ : 9  $z$ : 3

Beim Vergleich des dritten Neurofeedbacks des letzten Messtages minus dem ersten Neurofeedback des ersten Messtages ergab sich bei Patienten der Sham-Gruppe keine Veränderung der neuronalen Aktivität.

#### 4.1.6. Vergleich der neuronalen Veränderungen von abstinenten Patienten versus der rückfälligen Patienten in der Real-Gruppe in der Gesamtbetrachtung von Tag eins bis Tag drei

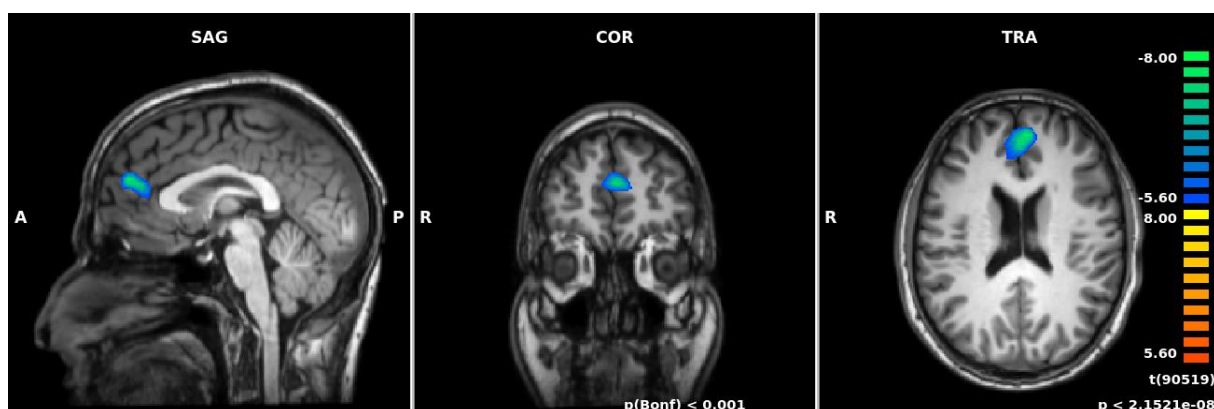


Abb. 4-6: Vergleich drittes Neurofeedback minus erstes Neurofeedback für die Studientage 1-3 zwischen abstinenten und rückfälligen Patienten der Real-Gruppe (jeweils alkohol-assoziierte Bilder vs. neutrale Bilder).

fixed effects analysis,  $q$  (FDR) < 0,001,  $p$  (Bonf) < 0,001,  $T$ : 5,6 – 8,0, cluster threshold: 30 Voxel, Talairach-Koordinaten  $x$ : -1  $y$ : 48  $z$ : 21



			Koordinaten der Schwerpunkte				T-Wert	
Hirnregion	BA	Seite	TAL X	TAL Y	TAL Z	Größe	Ø	Max.
Hirnregionen mit verminderter BOLD-Reaktion beim Vergleich drittes Neurofeedback minus erstes Neurofeedback für die Tage 1 – 3 zwischen abstinenten und rückfälligen Patienten der Real-Gruppe								
Frontallappen								
Gyrus frontalis medialis	8/9	Links/Rechts	0	47	20	2510	-6,42	-7,97

Tabelle 4-6: Vergleich drittes Neurofeedback minus erstes Neurofeedback für die Studientage 1-3 zwischen abstinenten und rückfälligen Patienten der Real-Gruppe (jeweils alkohol-assoziierte Bilder vs. neutrale Bilder).

fixed effects analysis,  $q$  (FDR) < 0,001,  $p$  (Bonf) < 0,001,  $T$ : 5,6 – 8,0, cluster threshold: 30 Voxel

Abkürzungen: BA: Brodmann Area; R: rechts; L: links; TAL X, Y, Z: Talairach-Koordinaten; Größe:

Anzahl aktivierter Voxel; Max: maximaler T-Wert; Ø: durchschnittlicher T-Wert; NF: Neurofeedback

Bei diesem Vergleich wurden die neuronalen Reaktionen von Patienten der Real-Gruppe, welche drei Monate nach Studienteilnahme weiterhin abstinent waren, direkt mit denjenigen verglichen, welche innerhalb dieses Zeitraumes rückfällig wurden.

Dabei konnte insgesamt eine deutliche Abnahme der neuronalen Aktivierung vor allem im Gyrus frontalis medialis (BA 8/9), welcher den affektiven Anteil des anterioren cingulären Kortex (ACC) beinhaltet, detektiert werden.

Eine detaillierte Auflistung der aktivierten Hirnregionen findet sich in Tabelle 4-6.

#### 4.1.7. Vergleich der neuronalen Veränderungen von abstinenten Patienten der Real-Gruppe versus der abstinenten Patienten der Sham-Gruppe in der Gesamtbetrachtung von Tag eins bis Tag drei

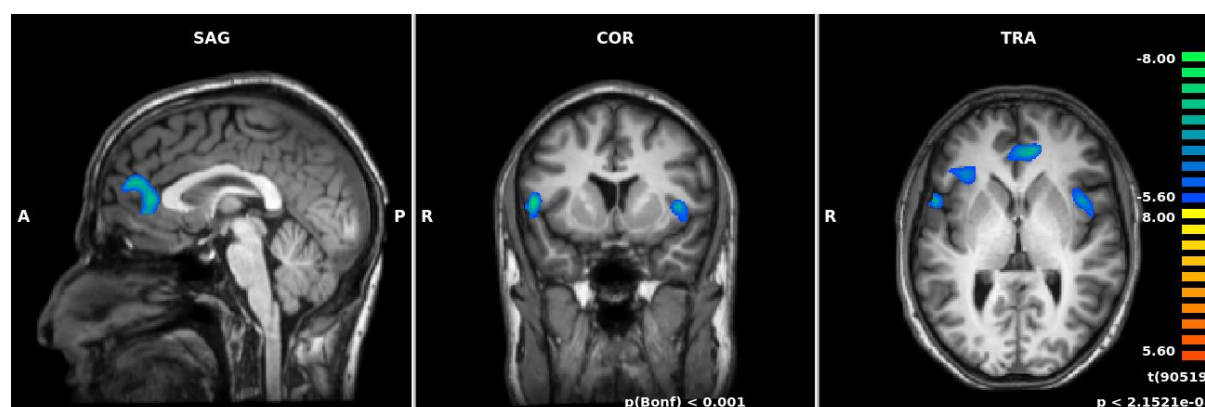


Abb. 4-7: Vergleich drittes Neurofeedback minus erstes Neurofeedback für die Studientage 1-3 zwischen abstinenten Patienten der Real- und Sham-Gruppe (jeweils alkohol-assoziierte Bilder vs. neutrale Bilder).

fixed effects analysis,  $q$  (FDR) < 0,001,  $p$  (Bonf) < 0,001,  $T$ : 5,6 – 8,0, cluster threshold: 30 Voxel, Talairach-Koordinaten  $x$ : -1  $y$ : 9  $z$ : 4



			Koordinaten der Schwerpunkte				T-Wert	
Hirnregion	BA	Seite	TAL X	TAL Y	TAL Z	Größe	Ø	Max.
Hirnregionen mit verminderter BOLD-Reaktion beim Vergleich drittes Neurofeedback minus erstes Neurofeedback für die Tage 1 – 3 zwischen abstinenten Patienten der Real- versus Sham-Gruppe								
Frontallappen								
Anteriorer cingulärer Cortex	32	Links/Rechts	-1	43	14	6225	-6,28	-7,80
Gyrus frontalis inferior	47	Rechts	33	26	5	869	-5,98	-6,81
Gyrus frontalis medialis	9	Links/Rechts	-1	43	14	6225	-6,28	-7,80
Gyrus praecentralis	44	Rechts	50	8	8	1112	-6,26	-8,06
	44	Links	-41	9	4	1211	-6,03	-7,29
Insula	13	Rechts	50	8	8	1112	-6,26	-8,06
	13	Links	-41	9	4	1211	-6,03	-7,29
	13	Rechts	33	26	5	869	-5,98	-6,81
subgyral, extranukleär	/	Rechts	33	26	5	869	-5,98	-6,81

Tabelle 4-7: Vergleich drittes Neurofeedback minus erstes Neurofeedback für die Studientage 1-3 zwischen abstinenten Patienten der Real- und Sham-Gruppe (jeweils alkohol-assoziierte Bilder vs. neutrale Bilder).

fixed effects analysis, q (FDR) < 0,001, p (Bonf) < 0,001, T: 5,6 – 8,0, cluster threshold: 30 Voxel

Abkürzungen: BA: Brodmann Area; R: rechts; L: links; TAL X, Y, Z: Talairach-Koordinaten; Größe:

Anzahl aktivierter Voxel; Max: maximaler T-Wert; Ø: durchschnittlicher T-Wert; NF: Neurofeedback

Bei diesem Vergleich wurden die neuronalen Reaktionen von Patienten der Real-Gruppe, welche drei Monate nach Studienteilnahme weiterhin abstinent waren, direkt mit den Reaktionen von Patienten der Sham-Gruppe, welche ebenfalls drei Monate nach Studienteilnahme abstinent waren, verglichen.

Als Ergebnis ergab sich dabei eine deutlich verminderte Aktivität ausschließlich in frontalen Hirnregionen der Real- im Vergleich zu den Sham-Patienten. Insbesondere der anteriore cinguläre Kortex (ACC, BA 32) der Gyrus frontalis inferior und medialis (BA 47, 9), der Gyrus praecentralis (BA 44) sowie die Insula (BA 13) zeigte bei abstinenten Patienten der Real-Gruppe im Vergleich zu abstinenten Patienten der Sham-Gruppe eine Aktivitätsreduktion.

Eine detaillierte Auflistung der aktivierten Hirnregionen findet sich in Tabelle 4-7.

#### 4.2. Vergleich der ROI-Aktivierungen zwischen Patienten der Real-Gruppe und Patienten der Sham-Gruppe

Beim Vergleich der relativen Anzahl der Voxel fand sich an keinem Messtag ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten beider Gruppen. Des Weiteren kam es an allen drei Messtagen zu keinen signifikanten Veränderungen der Voxelzahl zwischen den einzelnen Neurofeedback-Durchgängen (Tag 1: positiv:  $F(1,6, 70,7) = 1,420$ ;  $p = 0,248$ ; negativ:  $F(2, 84) = 2,082$ ;  $p = 0,131$ ; Tag 2: positiv:  $F(2, 80) = 0,937$ ;  $p = 0,396$ ; negativ:  $F(2, 78) = 0,710$ ;  $p = 0,495$ , Tag 3: positiv:  $F(2, 78) = 1,279$ ;  $p = 0,284$ ; negativ:  $F(2, 78) = 0,775$ ;  $p = 0,464$ ). An Tag eins zeigte sich bei der relativen Anzahl der positiven Voxel ein signifikanter Interaktionseffekt von Messzeitpunkt und Gruppe ( $F(1,6, 70,7) = 5,463$ ;  $p = 0,010$ ); bei der relativen Anzahl der negativen Voxel war dieser Interaktionseffekt hingegen nicht signifikant ( $F(2, 84) = 0,734$ ;  $p = 0,483$ ). An Tag zwei und drei zeigten sich keine signifikanten Effekte der Interaktion von Messzeitpunkt und Gruppe (Tag 2: positiv:  $F(2, 80) = 1,859$ ;  $p = 0,162$ ; negativ:  $F(2, 78) = 0,264$ ;  $p = 0,769$ ; Tag 3: positiv:  $F(2, 78) = 0,252$ ;  $p = 0,778$ ; negativ:  $F(2, 78) = 2,662$ ;  $p = 0,076$ ).

(weitere Werte siehe Tabelle 4-8 – 4-9).

Anzahl der aktivierten Voxel NF > neutral	Real-Gruppe			Sham-Gruppe			p-Wert
	N	MW	SD	N	MW	SD	
<b>Messtag 1</b>							0,286
Neurofeedback 1	25	0,209	0,349	21	0,010	0,195	
Neurofeedback 2	25	0,186	0,348	21	0,019	0,194	
Neurofeedback 3	25	0,000	0,000	21	0,142	0,212	
<b>Messtag 2</b>							0,739
Neurofeedback 1	23	0,095	0,271	19	0,191	0,360	
Neurofeedback 2	23	0,208	0,353	19	0,083	0,203	
Neurofeedback 3	23	0,087	0,193	19	0,065	0,152	
<b>Messtag 3</b>							0,061
Neurofeedback 1	21	0,288	0,400	20	0,156	0,270	
Neurofeedback 2	21	0,253	0,328	20	0,078	0,207	
Neurofeedback 3	21	0,182	0,351	20	0,086	0,196	

Tabelle 4-8: Vergleich der relativen Anzahl der Voxel: positiv

Abkürzungen: MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; p-Wert = Unterschied zwischen den Gruppen, NF = Neurofeedback

Anzahl der aktivierten Voxel NF < neutral	Real-Gruppe			Sham-Gruppe			
	N	MW	SD	N	MW	SD	p-Wert
<b>Messtag 1</b>							0,062
Neurofeedback 1	24	0,069	0,152	20	0,032	0,085	
Neurofeedback 2	24	0,087	0,233	20	0,009	0,019	
Neurofeedback 3	24	0,184	0,346	20	0,053	0,178	
<b>Messtag 2</b>							0,930
Neurofeedback 1	22	0,157	0,320	19	0,115	0,250	
Neurofeedback 2	22	0,067	0,224	19	0,096	0,261	
Neurofeedback 3	22	0,091	0,239	19	0,089	0,267	
<b>Messtag 3</b>							0,146
Neurofeedback 1	21	0,229	0,369	20	0,030	0,075	
Neurofeedback 2	21	0,075	0,180	20	0,074	0,201	
Neurofeedback 3	21	0,132	0,318	20	0,076	0,204	

Tabelle 4-9: Vergleich der relativen Anzahl der Voxel: negativ

Abkürzungen: MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; p-Wert = Unterschied zwischen den Gruppen, NF = Neurofeedback

Beim Vergleich der relativen Anzahl der Voxel beim ersten Neurofeedback am Tag eins ergab sich kein signifikanter Unterschied zu der Voxelzahl beim dritten Neurofeedback am Tag drei zwischen Patienten beider Gruppen. Auch zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der relativen Voxelanzahl zwischen diesen Neurofeedback-Durchgängen (positiv:  $F(1, 39) = 0,004$ ;  $p = 0,947$ ; negativ:  $F(1, 40) = 0,368$ ;  $p = 0,548$ ). Darüber hinaus waren Interaktionseffekte von Messzeitpunkt und Gruppe nicht signifikant (positiv:  $F(1, 39) = 0,460$ ;  $p = 0,502$ ; negativ:  $F(1, 40) = 0,152$ ,  $p = 0,699$ ). (weitere Werte siehe Tabelle 4-10 – 4-11).

Anzahl der aktivierten Voxel NF > neutral	Real-Gruppe			Sham-Gruppe			p-Wert
	N	MW	SD	N	MW	SD	
<b>Messtag 1</b>							0,162
Neurofeedback 1	21	0,227	0,374	20	0,084	0,193	
<b>Messtag 3</b>							
Neurofeedback 3	21	0,182	0,351	20	0,121	0,237	

Tabelle 4-10: Vergleich der relativen Anzahl der Voxel: positiv; erstes Neurofeedback von Tag 1 vs. drittes Neurofeedback von Tag drei

Abkürzungen: MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; p-Wert = Unterschied zwischen den Gruppen, NF = Neurofeedback

Anzahl der aktivierten Voxel NF < neutral	Real-Gruppe			Sham-Gruppe			p-Wert
	N	MW	SD	N	MW	SD	
<b>Messtag 1</b>							0,404
Neurofeedback 1	21	0,079	0,161	21	0,061	0,195	
<b>Messtag 3</b>							
Neurofeedback 3	21	0,131	0,318	21	0,072	0,200	

Tabelle 4-11: Vergleich der relativen Anzahl der Voxel: negativ; erstes Neurofeedback von Tag 1 vs. drittes Neurofeedback von Tag drei

Abkürzungen: MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; p-Wert = Unterschied zwischen den Gruppen, NF = Neurofeedback

### 4.3. Ergebnisse der Auswertung der Fragebögen

Bei der Auswertung der Fragebögen wurden insgesamt 48 Probanden der Real- und Sham-Gruppe berücksichtigt.

#### 4.3.1. Soziodemographische Daten

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich Alter sowie der Anzahl der Ausbildungsjahre zwischen Probanden der Sham- und Real-Gruppe (siehe Tabelle 4-12).

Soziodemographische Daten					
	Real		Sham		
	MW	SD	MW	SD	p-Wert
<b>Alter</b>	45,08	12,30	45,85	9,65	0,816
<b>Anzahl der Ausbildungsjahre</b>	13,89	2,30	14,75	2,47	0,247

Tabelle 4-12: Soziodemographische Daten

Abkürzungen: MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; p-Wert = Unterschied zwischen den Gruppen

#### 4.4.2. NEO-fünf-Faktoren-Inventar

Bei der Betrachtung des NEO-FFI konnten insgesamt bei allen fünf Merkmalen zwischen Sham- und Real-Gruppe keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (siehe Tabelle 4-13).

NEO-Fünf-Faktoren-Inventar					
	Real		Sham		
	MW	SD	MW	SD	p-Wert
<b>Neurotizismus</b>	24,32	8,21	23,13	10,63	0,665
<b>Extraversion</b>	23,88	6,53	24,78	6,91	0,644
<b>Offenheit</b>	28,84	8,30	29,22	5,90	0,858
<b>Verträglichkeit</b>	30,04	4,65	29,35	6,39	0,668
<b>Gewissenhaftigkeit</b>	27,62	6,89	31,35	7,53	0,080

Tabelle 4-13: NEO-Fünf-Faktoren-Inventar

Abkürzungen: MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; p-Wert = Unterschied zwischen den Gruppen

#### 4.4.3. Wortschatztest

Die Unterschiede zwischen Patienten beider Gruppen waren bezüglich des durchschnittlichen Rohwerts sowie der verbalen Intelligenz nicht signifikant (siehe Tabelle 4-14).

Wortschatztest					
	Real		Sham		
	MW	SD	MW	SD	p-Wert
<b>Rohwert</b>	33,95	2,74	32,05	4,97	0,151
<b>Verbale Intelligenz</b>	111,00	9,12	107,85	12,28	0,371

Tabelle 4-14: Wortschatztest

Abkürzungen: MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; p-Wert = Unterschied zwischen den Gruppen

#### 4.4.4. State-Trait-Anxiety-Inventory (STAXI)

In der Subkategorie Anger-State gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen ( $p = 0,078$ ). Des Weiteren ergaben sich keine signifikanten Veränderungen im Verlauf der drei Studientage ( $F(2, 78) = 1,207$ ;  $p = 0,305$ ). Es zeigten sich keine signifikanten Effekte der Interaktion von Messzeit und Gruppe ( $F(2, 78) = 1,207$ ;  $p = 0,305$ ). Sowohl der Unterschied zwischen den Gruppen ( $p = 0,854$ ), die Veränderungen zwischen den Messtagen ( $F(2, 78) = 2,456$ ,  $p = 0,092$ ), als auch der Interaktionseffekt von Messzeit und Gruppe ( $F(2, 78) = 0,570$ ;  $p = 0,568$ ) waren beim Anger-Trait nicht signifikant.

Bei der Kategorie Anger-Control zeigten Patienten der Real-Gruppe signifikant geringere Werte als Patienten der Sham-Gruppe ( $p = 0,005$ ). Die Veränderungen zwischen den Messtagen ( $F(2, 80) = 1,533$ ;  $p = 0,222$ ) sowie der Effekt der Interaktion von Messzeit und Gruppe ( $F(2, 80) = 0,489$ ;  $p = 0,615$ ) waren hingegen nicht signifikant.

Sowohl in der Kategorie Anger-Out, als auch Anger-In gab es hinsichtlich der Gruppen (Anger-Out:  $p = 0,387$ ; Anger-In:  $p = 0,129$ ), der Messzeit (Anger-Out:  $F(1,7, 66,2) = 2,305$ ;  $p = 0,117$ ; Anger-In:  $F(1,4, 54,8) = 1,793$ ;  $p = 0,185$ ), sowie der Interaktion von Messzeit und Gruppe (Anger-Out:  $F(1,7, 66,2) = 2,049$ ;  $p = 0,145$ ; Anger-In:  $F(1,4, 54,8) = 0,574$ ;  $p = 0,504$ ) keine signifikanten Effekte auf das Ergebnis (weitere Werte siehe Tabelle 4-15).

State-Trait-Anxiety-Inventory					
		Real		Sham	
		MW	SD	MW	SD
<b>d1</b>	State	11,20	1,36	12,67	4,10
	Anger-Trait	20,04	4,75	19,62	5,29
	Anger-Control	20,36	4,73	24,67	4,85
	Anger-Out	14,23	5,13	12,43	3,54
	Anger-In	17,48	5,77	20,38	7,66
<b>d2</b>	State	11,20	2,19	13,57	5,03
	Anger-Trait	18,80	5,32	19,24	4,87
	Anger-Control	21,43	4,40	25,24	4,98
	Anger-Out	12,67	4,42	12,48	3,46
	Anger-In	16,55	4,38	19,57	6,00
<b>d3</b>	State	11,20	2,69	11,95	3,04
	Anger-Trait	19,00	6,51	18,52	4,20
	Anger-Control	20,88	4,22	24,10	4,61
	Anger-Out	13,19	5,18	12,00	3,11
	Anger-In	16,86	5,11	18,62	5,90

Tabelle 4-15: State-Trait-Anxiety-Inventory (STAXI)

Abkürzungen: MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; p-Wert = Unterschied zwischen den Gruppen; d1 - d3 = Messtage 1 – 3

#### 4.4.5. State-Trait-Angstinventar (STAI)

Es gab keine signifikanten Unterschiede in der State- ( $p = 0,891$ ) und der Trait-Angst ( $p = 0,683$ ) zwischen Patienten der Real- und Sham-Gruppe.

Des Weiteren kam es bei beiden Subkategorien zu keinen signifikanten Veränderungen während der drei Messtage (State-Angst:  $F(2, 80) = 0,514$ ;  $p = 0,600$ ; Trait-Angst:  $F(1, 7, 62, 1) = 3,296$ ;  $p = 0,0052$ ). Auch die Effekte der Interaktion von Messzeit und Gruppe waren für beide Kategorien nicht signifikant (State-Angst:  $F(2, 80) = 0,158$ ;  $p = 0,854$ ; Trait-Angst:  $F(1, 7, 62, 1) = 0,765$ ;  $p = 0,449$ ) (weitere Werte siehe Tabelle 4-16).

State-Trait-Angstinventar					
		Real		Sham	
		MW	SD	MW	SD
<b>d1</b>	State	39,02	10,54	37,71	9,49
	Trait	46,70	9,18	44,26	14,11
<b>d2</b>	State	38,62	8,32	38,52	13,62
	Trait	46,11	10,57	44,00	13,46
<b>d3</b>	State	37,14	10,57	37,33	11,91
	Trait	43,00	12,09	42,95	13,34

Tabelle 4-16: State-Trait-Angstinventar (STAI)

Abkürzungen: MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; p-Wert = Unterschied zwischen den Gruppen; d1 - d3 = Messtage 1 – 3

#### 4.4.6. Beck-Depressions-Inventar (BDI)

Alle Probanden erzielten an jedem Tag einen klinisch unauffälligen Punktwert ( $< 14$  Punkte) im Beck-Depressions-Inventar. Dabei unterschieden sich die Punktwerte zwischen der Sham- und Real-Gruppe nicht signifikant ( $p = 0,948$ ). Es kam zu signifikanten Veränderungen im Verlauf der drei Messtage ( $F(1,6, 61,3) = 10,994$ ;  $p < 0,001$ ). Die Post-hoc-Testung zeigte eine signifikante Abnahme der Ergebnisse von Tag eins gegenüber Tag zwei ( $p = 0,007$ ) sowie von Tag eins gegenüber Tag drei ( $p = 0,002$ ). Der Unterschied zwischen Tag zwei und Tag drei war hingegen nicht signifikant ( $p = 0,110$ ).

Die Effekte der Interaktion von Messzeit und Gruppe waren hingegen nicht signifikant ( $F(1,6, 61,3) = 2,964$ ;  $p = 0,071$ ) (weitere Werte siehe Tabelle 4-17)

Beck-Depressions-Inventar				
Real			Sham	
	MW	SD	MW	SD
d1	11,45	8,96	12,67	9,56
d2	11,05	9,24	9,33	8,56
d3	8,40	8,18	9,43	8,76

Tabelle 4-17: Beck-Depressions-Inventar (BDI)

Abkürzungen: MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; p-Wert = Unterschied zwischen den Gruppen; d1 - d3 = Messtage 1 – 3

#### 4.4.7. Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11)

Sowohl in der Kategorie Attention to details, als auch motorische Impulsivität gab es hinsichtlich der Gruppen (Attention to details:  $p = 0,162$ ; motorische Impulsivität:  $p = 0,141$ ), der Messzeit (Attention to details:  $F(2, 80) = 1,536$ ;  $p = 0,222$ ; motorische Impulsivität:  $F(2,78) = 1,314$ ;  $p = 0,275$ ), sowie der Interaktion von Messzeit und Gruppe (Attention to details:  $F(2, 80) = 0,005$ ;  $p = 0,995$ ; motorische Impulsivität:  $F(2,78) = 0,944$ ;  $p = 0,393$ ) keine signifikanten Effekte auf das Ergebnis.

In der Subkategorie der nicht-planenden Impulsivität erzielten Patienten der Real-Gruppe signifikant höhere Ergebnisse als Patienten der Sham-Gruppe ( $p = 0,005$ ). Des Weiteren gab es einen signifikanten Unterschied der Werte während der Tage eins bis drei. Die Post-hoc-Testung ergab dabei signifikant geringere Werte an Tag drei im Vergleich zu Tag eins ( $p = 0,030$ ). Die Veränderungen beim Vergleich von Tag eins mit Tag zwei ( $p = 1,000$ ) sowie von Tag zwei mit Tag drei ( $p = 0,082$ ) waren hingegen nicht signifikant. Die Effekte der Interaktion von Messzeit und Gruppe waren für diese Kategorie ebenfalls nicht signifikant ( $F(2, 78) = 0,347$ ;  $p = 0,708$ ) (weitere Werte siehe Tabelle 4-18).



Barratt Impulsiveness Scale					
		Real		Sham	
		MW	SD	MW	SD
<b>d1</b>	Attention to details	25,57	5,21	23,57	4,90
	Motorisch, Impulsivität	25,14	5,26	23,70	4,23
	Coping stability, Future orientated	29,14	4,51	24,70	5,66
<b>d2</b>	Attention to details	24,95	4,49	23,00	4,30
	Motorisch, Impulsivität	24,71	4,64	23,05	3,76
	Coping stability, Future orientated	28,52	3,97	24,70	5,14
<b>d3</b>	Attention to details	25,76	4,98	23,86	4,91
	Motorisch, Impulsivität	25,00	5,68	22,30	2,68
	Coping stability, Future orientated	27,38	3,87	23,70	4,33

Tabelle 4-18: Barrat-Impulsivness-Scale (BIS-11)

Abkürzungen: MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; p-Wert = Unterschied zwischen den Gruppen; d1 - d3 = Messtage 1 - 3

#### 4.4.8. Obsessive-Compulsive-Drinking-Scale (OCDS)

Beim Obsessive-Compulsive-Drinking-Scale (OCDS) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten der Real- und Sham-Gruppe ( $p = 0,579$ ). Die Veränderungen der Werte jeweils vor und nach der MRT-Messung waren nicht signifikant ( $F(1, 39) = 2,765$ ;  $p = 0,104$ ), wohingegen die Ergebnisse im Verlauf der drei Studientagen eine signifikante Veränderung aufwiesen ( $F(1,5, 78) = 7,489$ ;  $p = 0,003$ ). Die Post-hoc-Analyse zeigte dabei eine signifikante Reduktion der Werte beim Vergleich von Tag zwei mit Tag eins ( $p = 0,008$ ) sowie von Tag drei mit Tag eins ( $p = 0,013$ ). Zwischen Tag zwei und Tag drei gab es hingegen keine signifikanten Unterschiede in den Werten ( $p = 0,473$ ). Die Effekte der Interaktionen von Messzeit und Gruppe ( $F(1,5, 58) = 0,278$ ;  $p = 0,691$ ), vom Faktor vor/nach der Messung und Gruppe ( $F(1, 39) = 1,353$ ;  $p = 0,252$ ), von Messzeit und dem Faktor vor/nach der Messung ( $F(1,6, 62) = 0,485$ ;  $p = 0,575$ ) waren nicht signifikant. (weitere Werte siehe Tabelle 4-19).

Obsessive-Compulsive-Drinking-Scale					
	Real			Sham	
		MW	SD	MW	SD
<b>d1</b>	Vorher	23,72	10,39	25,48	8,82
	Nachher	22,79	9,05	25,19	9,47
<b>d2</b>	Vorher	21,43	10,41	23,38	8,09
	Nachher	20,64	10,47	22,29	8,30
<b>d3</b>	Vorher	20,78	10,34	20,64	9,71
	Nachher	19,93	11,16	21,57	9,06

Tabelle 4-19: Obsessive-Compulsive-Drinking-Scale (OCDS)

Abkürzungen: MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; p-Wert = Unterschied zwischen den Gruppen; d1 - d3 = Messtage 1 - 3

## 5. Diskussion

Die vorliegende Studie beschäftigte sich mit der Frage, ob Patienten mit Alkoholabhängigkeit in der Lage sind, mittels real-time fMRT, die Aktivität in sucht-assoziierten Hirnarealen bewusst zu modulieren und ob dies einen Einfluss auf das subjektive Verlangen nach Alkohol (craving) hat.

Hierfür wurden insgesamt 52 Patienten rekrutiert und randomisiert in eine Real- und eine Sham-Gruppe eingeteilt. Dabei gab es keine relevanten signifikanten Unterschiede hinsichtlich Persönlichkeitsfaktoren wie Alter, Intelligenz, sowie psychiatrischen Komorbiditäten zwischen Patienten beider Gruppen.

Während der rtfMRT-Untersuchung wurden den Patienten alkohol-assoziierte und neutrale Bilder sowie zeitgleich ihre neuronale Aktivität in einer zuvor ausgewählten individuellen Zielregion in Echtzeit präsentiert. Darüber hinaus wurde jeweils vor und nach der fMRT-Untersuchung das aktuelle Craving anhand der deutschen Version des OCDS ermittelt.

Von den ursprünglich 52 Studienteilnehmern, konnten die Daten von 48 Patienten in der vorliegenden Arbeit berücksichtigt werden. Dadurch ist die statistische Power im Vergleich zu anderen Neurofeedback-Studien, welche sich mit ähnlicher Fragestellung beschäftigten, sehr hoch.

Die erzielten Ergebnisse legen nahe, dass eine bewusste Modulation der Hirnaktivität durch Neurofeedback-Training möglich, und dies mit einer Veränderung im individuellen craving assoziiert ist.

## **5.1. Diskussion der Ergebnisse**

### **5.1.1. Neurophysiologische Ergebnisse und Veränderungen im Verlangen nach Alkohol**

Insgesamt können die Ergebnisse der funktionellen MRT-Untersuchung zu folgenden übergeordneten Aussagen zusammengefasst werden:

1. Sowohl Patienten der Real-Gruppe, als auch Patienten der Sham-Gruppe zeigten Veränderungen der neuronalen Aktivität über den gesamten Studienzeitraum.

2. Insgesamt zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der relativen Anzahl aktivierter Voxel in der Zielregion über die drei Studientage.

3. Patienten der Real-Gruppe zeigten insgesamt die größten Veränderungen der neuronalen Aktivität in frontalen Hirnregionen (Gyrus frontalis inferior, medius und medialis sowie im anterioren cingulären Kortex), wohingegen Patienten der Sham-Gruppe in diesen Regionen nur geringe Veränderungen aufwiesen.

Bei den Patienten der Sham-Gruppe zeigte sich im Vergleich des dritten Neurofeedbacks versus dem ersten in der Gesamtbetrachtung aller drei Messtage insgesamt eine Zunahme der neuronalen Aktivität im ACC (BA 32). Betrachtet man diesen Vergleich bei Patienten der Real-Gruppe, so zeigte sich hierbei eine deutliche Abnahme der Aktivierung insbesondere im anterioren cingulären Kortex (BA 32), dem Gyrus frontalis medialis und inferior (BA 32, 47) sowie der Insula (BA 13).

Des Weiteren war in der Sham-Gruppe beim Vergleich des dritten Neurofeedbacks von Tag drei versus dem ersten Neurofeedback von Tag eins keine Veränderung der neuronalen Aktivität, im Sinne einer Zu- bzw. Abnahme, zu finden. Im Vergleich dazu zeigten Patienten der Real-Gruppe wiederum eine deutliche Abnahme der neuronalen Aktivität in frontalen Hirnregionen wie dem Gyrus frontalis medialis (BA 6), dem Gyrus prae- und postcentralis (BA 44, 3) und der Insula (BA 13), sowie in Bereichen des limbischen Systems im Gyrus parahippocampalis (BA 19).

Bei Betrachtung des Vergleichs der Patienten der Real-Gruppe, welche drei Monate nach Studienteilnahme weiterhin abstinent waren, mit denjenigen, welche innerhalb dieses Zeitraumes rückfällig wurden, zeigten abstinente Patienten insgesamt bei Betrachtung aller drei Messtage (Vergleich jeweils des dritten Neurofeedbacks mit dem ersten), eine deutlich verringerte Aktivität im Gyrus frontalis medialis (BA 8/9), der Teile des ACC beinhaltet.

Der gleiche Vergleich zwischen abstinenten Patienten der Real-Gruppe versus abstinenten Patienten der Sham-Gruppe, erbrachte, dass Patienten, welchen die Aktivität aus einem

sucht-assoziierten Areal präsentiert wurde, insgesamt eine deutliche Abnahme der Aktivität in ausschließlich frontalen Hirnregionen (z.B. ACC, Gyrus frontalis medialis und inferior, Gyrus praecentralis und Insula) während des Studienzeitraumes, herbeiführen konnten.

Die in der vorliegenden Arbeit erzielten Ergebnisse bezüglich der Aktivitätsmodulation in ausgewählten Zielregionen decken sich damit mit einem Großteil anderer Studien, welche sich ebenfalls mit rtfMRT basiertem Neurofeedback bei Abhängigkeitserkrankungen beschäftigten (Li et al. 2012, Canterbury et al. 2013, Karch et al. 2015, Hartwell et al. 2016).

#### **5.1.1.1. Patienten der Real-Gruppe**

Bei Patienten der Real-Gruppe wurden Regionen als ROI definiert, in welchen vorhergehende Studien erhöhte Aktivität bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit zeigen konnten. Insbesondere fielen hierunter der anteriore cinguläre Kortex (ACC) (Heinz et al. 2004, Myrick et al. 2004, Grüsser et al. 2004), der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC) (George et al. 2001, Myrick et al. 2004) und die Insula (Tapert et al. 2004, Naqvi und Bechara 2009, Karch et al. 2015).

Unter der Annahme, dass das Ausmaß des individuellen Verlangens nach Alkohol mit der Stärke der Aktivierung innerhalb einer dieser Regionen assoziiert ist und es möglicherweise interindividuelle Unterschiede in der Relevanz der sucht-assoziierten Areale hinsichtlich der Abhängigkeit gibt, wurde für jeden Patienten individuell diejenige Region als Zielregion definiert und deren Aktivität präsentiert, welche bei der Präsentation der alkohol-assoziierten Cues, die stärkste neuronale Aktivierung zeigte. Somit wurde für jeden Patienten eine individuelle Zielregion ausgewählt und ein spezifisches Feedback aus dieser Region dargestellt womit die Aktivität moduliert werden konnte. Aufgrund von Aktivierungsmustern, welche sich nicht immer eng umschrieben auf ein jeweiliges Suchtareal begrenzten, gestaltete sich die Auswahl der ROI zum Teil schwierig, sodass sich diese häufig nicht nur auf ein spezifisches Areal beschränkte.

Die Auswertung der ROI-Daten ergab hinsichtlich der relativen Anzahl der aktivierten Voxel für jeden einzelnen Messtag eine Abnahme der neuronalen Aktivität im Verlauf über die drei Neurofeedback-Durchgänge. Dabei zeigte sich jeweils beim dritten Neurofeedback eine geringere neuronale Aktivierung als beim ersten Neurofeedback. Dies zeigte sich ebenfalls bei der Betrachtung des dritten Neurofeedbacks von Tag drei im Vergleich zum ersten Neurofeedback von Tag eins. Allerdings war eine Verringerung der negativen Aktivität weder an den jeweiligen Tagen noch im Gesamtverlauf zu beobachten. Diese Unterschiede waren an keinem der drei Studientage signifikant. Die erzielten Ergebnisse legen also nahe, dass eine Reduktion der neuronalen Aktivität in einer zuvor ausgewählten Zielregion, während der Präsentation von sucht-assoziierten Cues, mittels rtfMRT basiertem Neurofeedback möglich ist. Dies deckt sich letztendlich mit den Erkenntnissen vorhergehender Neurofeedback-

Studien, unter anderem von Li und Kollegen (2012), Canterbury et al. (2013) sowie Hanlon et al. (2013). Auch in diesen Studien war es Patienten möglich, mittels rtfMRT basierendem Neurofeedback die Aktivität in einer zuvor ausgewählten ROI zu modulieren. Allerdings beschäftigten sich die genannten Studien im Unterschied zur vorliegenden Studie, ausschließlich mit Nikotinabhängigkeit und die Modulation der neuronalen Aktivität bezieht sich hierbei lediglich auf den ACC als einzige Zielregion. Bei der Auswahl einer bereits im Vorherein definierten Zielregion werden individuelle Unterschiede der Patienten in der neuronalen Aktivierung verschiedener sucht-assoziierten Hirnareale nicht berücksichtigt, was diese Studien im Vergleich zur Vorliegenden somit einschränkt.

In der Gesamtbetrachtung der neuronalen Veränderungen über die drei Studientage wurden sowohl jeweils Veränderungen während der jeweiligen Messtage (Neurofeedback drei gegen Neurofeedback eins) als auch über den gesamten Studienzeitraum (Vergleich des dritten Neurofeedbacks von Tag drei mit erstem Neurofeedback von Tag eins) untersucht.

Dabei zeigten sich insgesamt für jeden Messtag deutliche Abnahmen der neuronalen Aktivierungen insbesondere im ACC (BA 32) sowie im Gyrus frontalis inferior und medialis (BA 47, 8/9) und der Insula (BA 13). Diesen Strukturen kommen bei Abhängigkeitserkrankungen eine zentrale Rolle zu. Eine Verringerung der neuronalen Aktivität innerhalb dieser Regionen im Verlauf der jeweiligen Studientage weist somit auf eine erfolgreiche Anwendung des Neurofeedback-Trainings der Patienten, hinsichtlich der Aktivitätsmodulation, hin.

Auch die Ergebnisse des OCDS deuten darauf hin, dass eine Modulation des Cravings dadurch möglich ist. So reduzierte sich der Wert des OCDS von 23,72 (Mittelwert vorher, SD 10,39) auf 22,79 (Mittelwert nachher, SD 9,05) an Tag eins, von 21,43 (Mittelwert vorher, SD 10,41) auf 20,64 (Mittelwert nachher, SD 10,47) an Tag zwei und von 20,78 (Mittelwert vorher, SD 10,34) auf 19,93 (Mittelwert nachher, SD 11,16) an Tag drei; allerdings waren die Ergebnisse für jeden einzelnen Studientag nicht signifikant. Insgesamt hingegen kam es zu einer signifikanten Reduktion des Cravings beim Vergleich von Tag eins mit Tag zwei ( $p = 0,008$ ) sowie Tag eins mit Tag drei ( $p = 0,013$ ). Auch hier entsprechen die Ergebnisse der vorliegenden Studie den Erkenntnissen der Studien zur Tabakabhängigkeit u.a. von Li et al (2012), welche zeigen konnten, dass eine Aktivitätsreduktion im ACC mit einer Abnahme des subjektiven Cravings einhergehen kann. Des Weiteren stimmen die erzielten Ergebnisse mit den Erkenntnissen von Karch et al. (2015) überein, die mit ihrer Studie zeigen konnten, dass während der Präsentation von sucht-assoziierten Hinweisreizen eine Aktivitätsreduktion insbesondere im ACC, in frontalen Hirnarealen (Gyrus frontalis inferior und medialis) sowie der Insula, mittels Neurofeedback-Training möglich ist. Auch in dieser Studie korrelierte die neuronale Modulation mit einer geringen Abnahme des subjektiven Cravings (Karch et al. 2015). Auch Kirsch et al. (2016) kamen mit ihrer rtfMRT-Neurofeedback-Studie zu der

Erkenntnis, dass die Aktivitätsmodulation einer zuvor ausgewählten Hirnregion durch Neurofeedback zu erlangen ist. Allerdings lag in dieser Studie der Fokus der neuronalen Aktivitätsveränderung nicht in frontalen Hirnregionen, wie dem ACC, sondern in anderen Regionen des Belohnungssystems, insbesondere im ventralen Striatum (VS), womit wiederum im Vergleich zur vorliegenden Studie, individuelle Unterschiede der neuronalen Aktivität verschiedener Hirnareale mit Suchtassoziation, nicht ausreichend berücksichtigt werden (Kirsch et al. 2016).

Betrachtet man nun die neuronalen Veränderungen über den gesamten Studienzeitraum von drei Messtagen (drittes Neurofeedback von Tag drei vs. erstes Neurofeedback von Tag eins), so konnten Patienten aus dieser Gruppe wiederum eine deutliche Abnahme der cue-assoziierten neuronalen Aktivierung in frontalen Hirnregionen aufweisen. Zur größten Aktivitätsabnahme kam es auch hier im Gyrus frontalis medialis (BA 6) und der Insula (BA 13), aber auch im Gyrus prae- und postcentralis (BA 44, 3). Auch hier decken sich die Ergebnisse mit den Erkenntnissen aus vorhergehenden Studien, was die zentrale Bedeutung dieser Areale bei Abhängigkeitserkrankungen wiederum belegt. Darüber hinaus konnte in diesem Vergleich eine Aktivitätsreduktion im Gyrus parahippocampalis (BA 19) gezeigt werden. Als Bestandteil des limbischen Systems kommen dem Gyrus parahippocampalis insbesondere Aufgaben im Bereich des Gedächtnisses, des Lernens, aber auch der Emotionsverarbeitung, zu (Trepel, 2015). Somit erklärt sich auch die Bedeutung dieses Areals bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Abhängigkeitserkrankungen, insbesondere im Rahmen der lerntheoretischen Theorie der Abhängigkeit. Myrick et al. (2004) konnten in ihrer Studie die Beteiligung des limbischen Systems bei Alkoholabhängigkeit zeigen. So zeigte sich, dass Teile des limbischen Systems bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit bei der Gabe einer definierten Alkoholmenge aktiviert wurden; die Kontrollgruppe zeigte hingegen keine Aktivierung (Myrick et al. 2004).

Somit lässt sich eine Abnahme der Aktivierung in Teilen des limbischen Systems, insbesondere dem Gyrus parahippocampalis, über den Studienzeitraum hinweg, am ehesten dadurch erklären, dass erlernte und im Gedächtnis abgespeicherte Verhaltensweisen und Emotionen hinsichtlich des Suchterlebens zunehmend an Bedeutung verlieren und dadurch die Konfrontation mit Hinweisreizen weniger mit gespeicherten Gedächtnisinhalten assoziiert wird.

Auf den ersten Blick ungewöhnlich scheint, dass Patienten, in der Gesamtbetrachtung der drei Studientage, eine Reduktion der neuronalen Aktivität in Teilen des Kleinhirns zeigten. Während im überwiegenden Teil der Literatur und Studien der Fokus auf Aktivitätsveränderungen in Teilen des körpereigenen Belohnungssystems wie ACC, DLPFC, Insula, mesolimbisches und limbisches System liegt, setzten sich Moreno-Rius und Miquel (2017) in ihrem Review mit der Rolle des Kleinhirns bei Abhängigkeitserkrankungen,

insbesondere dem Craving, auseinander. Sie konnten in zahlreichen Studien, welche sich mit cue-assoziiierter neuronaler Aktivitätsveränderung und Craving beschäftigten, eine Aktivierung von Kleinhirnstrukturen, nachweisen. Die Ergebnisse dieser Studien decken sich somit mit der beobachteten Aktivitätsveränderung im Kleinhirn in der vorliegenden Studie. Letztendlich konnte aber die genaue Bedeutung des Kleinhirns am Craving noch nicht erklärt werden. Allerdings legen die zahlreichen reziproken neuronalen Verbindungen des Kleinhirns in weite Teile des Gehirns, insbesondere in motorische, aber auch in präfrontale und limbische Regionen, und somit die Beteiligung an motorischen Prozessen, aber auch kognitiven sowie Lern- und Gedächtnisprozessen, eine Assoziation des Kleinhirns an Abhängigkeitserkrankungen nahe (Moreno-Rius und Miquel 2017). Eine Reduktion der neuronalen Aktivität in Teilen des Kleinhirns, und somit eine Inhibierung von neuronalen Verschaltungen in sucht-relevante sowie Gedächtnis-Areale, könnte somit Auswirkungen auf das Erleben der Abhängigkeit sowie das subjektive Craving haben.

Beim Vergleich der Veränderungen der neuronalen Aktivierungsmuster an jedem Studientag in der Gesamtbetrachtung von Tag eins bis Tag drei, zwischen Patienten, welche drei Monate nach Studienteilnahme weiterhin keinen Alkohol konsumierten, mit Patienten, welche innerhalb dieses Zeitraumes mindestens eine Episode des Trinkens aufwiesen, konnte ein deutlicher Unterschied gezeigt werden. Dieser Unterschied zeigte sich in einer deutlich verminderten neuronalen Aktivität im Gyrus frontalis medialis (BA 8/9) bei nach drei Monaten weiterhin abstinenten Patienten. Dieser Gyrus, welcher unter anderem den anterioren cingulären Kortex als Bestandteil hat, spielt eine zentrale Rolle im körpereigenen Belohnungssystem. Das dem Belohnungssystem bei Abhängigkeitserkrankungen eine zentrale Rolle zukommt, konnten bereits mehrere Bildgebungsstudien nachweisen. So konnten unter anderem Heinz et al. (2004), Wrase und Kollegen (2002) sowie Myrick et al. (2004) in ihren Studien zeigen, dass Patienten mit Alkoholabhängigkeit, bei der Präsentation von verschiedenen alkohol-assoziierten Hinweisreizen, Aktivierungen in Bereichen des Belohnungssystems aufwiesen. Auch neurobiologisch lässt sich die zentrale Rolle dieses Systems bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Abhängigkeit mit veränderten Rezeptor- sowie Transmittereigenschaften erklären (Kensche et al. 2010). Auch die bereits erwähnten Studien zur Nikotinabhängigkeit lieferten ähnliche Erkenntnisse. Die Ergebnisse legen also nahe, dass insbesondere der neuronalen Aktivität im anterioren cingulären Kortex, als zentraler Bestandteil des intrinsischen Belohnungssystems, eine möglicherweise entscheidende Rolle bei der Beständigkeit der Abstinenz bzw. eines eintretenden Rückfalls, zukommt. Diese zentrale Rolle des ACCs hinsichtlich Abstinenz und Rückfall entspricht ebenfalls den Erkenntnissen von Grüsser et al. (2004), welche nachweisen konnten, dass die Aktivität innerhalb des ACCs, während der Präsentation von alkohol-assoziierten Bildern,

mit der Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls sowie der Trinkmenge korreliert (Grüsser et al. 2004). Insgesamt lassen diese Ergebnisse darauf schließen, dass Patienten, welche im Verlauf abstinent blieben, im Vergleich zu Patienten, welche rückfällig wurden, besser darin waren, die neuronale Aktivität in sucht-assoziierten Hirnarealen, und hier insbesondere im ACC, zu modulieren bzw. reduzieren. Das dadurch erreichte reduzierte Craving nach Alkohol könnte somit ein Grund dafür sein, dass dieses Patientenkollektiv nicht rückfällig wurde.

#### **5.1.1.2. Patienten der Sham-Gruppe**

Im Gegensatz zu Patienten der Real-Gruppe wurden hier ausschließlich Zielregionen als ROI definiert, welche in keinem direkten oder indirekten Zusammenhang mit Abhängigkeit stehen. Hierfür wurden ROI's überwiegend in okzipitalen und zum Teil parietalen Regionen ausgewählt und die entsprechende Aktivität auf neutrale und sucht-assoziierte Cues dem Patienten präsentiert.

Die statistische Auswertung der ROI-Daten erbrachte keine signifikante Veränderung der neuronalen Aktivität innerhalb der ausgewählten Zielregion.

Auch bei dieser Patientengruppe wurden sowohl neuronale Veränderungen während der jeweiligen Messtage (Neurofeedback drei gegen Neurofeedback eins) als auch über den gesamten Studienzeitraum (Vergleich des dritten Neurofeedbacks von Tag drei mit erstem Neurofeedback von Tag eins) untersucht. Dabei unterschieden sich die Ergebnisse der neuronalen Veränderungen an jedem Studientag in der Gesamtbetrachtung von Tag eins bis Tag drei von den Ergebnissen der Patienten aus der Real-Gruppe. Während Patienten, welchen die Aktivität einer ROI aus einem sucht-assoziierten Areal präsentiert wurde, eine deutliche Aktivitätsreduktion in frontalen Regionen, insbesondere dem ACC, Insula, sowie Gyrus frontalis medialis und inferior erreichen konnten, zeigten Patienten mit Sham-Feedback eine Aktivitätszunahme insbesondere im anterioren cingulären Kortex. Dadurch, dass diesen Patienten lediglich die Aktivität einer Hirnregion, welche keine Sucht-Assoziation aufweist, präsentiert wurde, spiegelte deren präsentiertes Feedback nicht die tatsächliche Aktivität innerhalb eines sucht-assoziierten Areals wieder. Dies hatte zur Folge, dass zwar die neuronale Aktivität insgesamt zum Teil moduliert werden kann, dies in der ausgewählten Sham-Zielregion allerdings nur bedingt möglich war. Diese nur bedingte Modulationsmöglichkeit der neuronalen Aktivität konnte somit zur Folge haben, dass Patienten dieser Gruppe, trotz wiederholter Versuche und veränderter Strategien zur neuronalen Aktivitätsreduktion, mit zunehmenden Neurofeedback-Versuchen an Motivation verloren und die Frustration stieg. Dies wiederum führte dazu, dass weitere Versuche die Aktivität bewusst zu modulieren mit geringerer Ernsthaftigkeit durchgeführt wurden, mit der Folge, dass die Aufmerksamkeit insbesondere an sucht-assoziierten Bildern stieg, was letztendlich eine Erklärung für den Anstieg der neuronalen Aktivität insbesondere im ACC



sein könnte. Auch Hartwell und Kollegen (2013) nannten den Verlust der Motivation sowie Frustration des Patienten als mögliches Problem bei der Präsentation eines Sham-Feedbacks (Hartwell et al. 2013).

Die Craving-Rate war bei Patienten dieser Gruppe an jedem Studientag insgesamt geringfügig höher als bei Patienten der Real-Gruppe. Allerdings unterschieden sich die Werte zwischen Patienten beider Gruppen nicht signifikant ( $p = 0,579$ ). Darüber hinaus veränderte sie sich im Vergleich zu den Real-Patienten geringer. Insgesamt zeigte sich auch hier eine signifikante Abnahme im Verlauf der drei Studientage; allerdings mit einem leichten Anstieg zum Ende des letzten Studientages. Jeweils vor und nach der MRT-Messung kam es auch hier zu keinen signifikanten Veränderungen der Werte im OCDS.

Auch bei der Betrachtung der neuronalen Veränderungen über den gesamten Studienzeitraum (Vergleich des dritten Neurofeedbacks von Tag drei gegen erstes Neurofeedback von Tag eins) zeigte dieses Patientenkollektiv ein anderes Ergebnis als Real-Patienten. So zeigte sich insgesamt keine Veränderung der neuronalen Aktivität, das heißt weder eine Verminderung noch eine Erhöhung der neuronalen Reaktionen in umschriebenen Hirnarealen, auf neutrale und sucht-assoziierte Hinweisreize. Andere Studien konnten bislang nur Unterschiede der neuronalen Aktivierung zwischen Patienten mit Alkoholabhängigkeit und gesunden Kontrollpatienten sowie zwischen Patienten, welche ein Feedback erhielten im Gegensatz zu Patienten, welche kein Feedback erhielten, zeigen. Diese Ergebnisse führend letztendlich zu der Frage ob ein Feedback, welches die Aktivität einer sucht-assoziierten Hirnregion wiedergibt, einem Sham-Feedback überlegen ist. Während die Ergebnisse der vorliegenden Studie dabei eine scheinbar deutliche Überlegenheit des Real-Feedbacks suggerieren, liefert die Literatur hinsichtlich dieser Frage uneinheitliche Ergebnisse. Einerseits zeigt ein Teil der Studien einen Vorteil des Real-Feedbacks (Hamilton et al. 2011, Lee et al. 2012) im Vergleich zum Sham-Feedback, ein anderer Teil der Studien zeigt hingegen keine signifikanten Unterschiede zwischen echtem Feedback und Sham-Feedback (Arnold et al. 2013).

In der vorliegenden Studie erreichten Patienten der Sham-Gruppe eine Abstinenzquote von 57,9 %. Diese ist im Vergleich zur Real-Gruppe nur geringfügig niedriger. Ein zuverlässiger Effekt des Neurofeedbacks auf den Therapieerfolg konnte somit nicht gezeigt werden. Dies könnte allerdings auch der nur kleinen Stichprobengröße geschuldet sein.

#### **5.1.1.3. Vergleich von Patienten der Real- und Sham-Gruppe**

Im Gesamtgruppenvergleich Real versus Sham, in dem die Ergebnisse aller Neurofeedback-Durchgänge der drei Studientage berücksichtigt wurden, zeigten sich multiple Unterschiede in den neuronalen Aktivierungsmustern zwischen beiden Gruppen. Insgesamt zeigte sich eine ähnliche Veränderung der Hirnaktivität wie bei der alleinigen Betrachtung der

Ergebnisse von Real-Patienten. Allerdings zeichneten sich hier auch Unterschiede ab. Während Patienten der Real-Gruppe eine deutlich verminderte Aktivität im ACC (BA 24, 32) erreichten, zeigten sie darüber hinaus ebenfalls eine Reduktion im Claustrum (BA 16) sowie im Nucleus Caudatus, welches beide Bestandteile der Basalganglien sind. Neben der Steuerung von motorischen Impulsen kommt den Basalganglien ebenfalls eine Rolle bei kognitiven Integrationsvorgängen, insbesondere über Interaktionen mit frontalen Assoziationsarealen, bei (Trepel 2015). Auch wird in Studien die Beteiligung der Basalganglien, als Bestandteil von neuronalen Regelkreisen, an Abhängigkeitserkrankungen, unter anderem Alkoholabhängigkeit, diskutiert (Lovinger und Alvarez 2017, Koob und Volkow 2016, Barker et al. 2015). Eine Reduktion der Aktivität innerhalb dieser Areale hat somit womöglich ebenfalls einen direkten bzw. über neuronale Regelkreise einen indirekten Einfluss auf die Alkoholabhängigkeit.

Im Rahmen dieses Vergleiches zeigte sich eine höhere Aktivität bei Patienten der Real- im Vergleich zu Patienten der Sham-Gruppe im Cuneus/Precuneus und weiteren Okzipitalregionen. Als Bestandteile des visuellen Systems sind diese Regionen nicht direkt mit Abhängigkeit assoziiert. Jedoch bestehen neuronale Verbindungen, im Sinne einer sekundären Verarbeitung der visuellen Reize, dieser Regionen in viele weitere, unter anderem in parietale, temporale und frontale Hirnregionen. Dort werden diese visuellen Informationen mit bereits erlernten Inhalten verknüpft und interpretiert (Trepel 2015). Die Aktivierung von visuellen Regionen lässt sich somit unter anderem mit Aufmerksamkeit und Gedächtnisprozessen erklären. Auch die Aktivierung des Gyrus temporalis inferior (BA 20) und medius (BA 39), als Bestandteile des Temporallappens könnten mit diesen Prozessen assoziiert sein. Dieser enthält die wichtigsten Gedächtnisstrukturen, u.a. den Hippocampus, wo letztlich visuelle Reize wahrgenommen, kurzzeitig gespeichert und im Kontext zu bestehenden Gedächtnisinhalten interpretiert werden (Trepel 2015). Diese Ergebnisse decken sich auch mit den Studienergebnissen von Wrase und Kollegen (2002), die in ihrer Studie, während der Präsentation von alkohol-assoziierten Cues, unter anderem eine Aktivierung von Hirnarealen, welche an visuellen emotionalen Prozessen beteiligt sind, zeigen konnten.

Betrachtet man nun den Vergleich zwischen abstinenten Patienten der Real-Gruppe versus abstinenten Patienten der Sham-Gruppe, so zeigen sich deutliche Unterschiede der neuronalen Aktivierungen in der Gesamtbetrachtung der drei Studientage. Bei der direkten Gegenüberstellung der Subgruppe der abstinenten Patienten aus beiden Patientenkollektiven zeigen sich ähnliche Ergebnisse wie in der Einzelbetrachtung der Real-Gruppe. Das heißt, dass Patienten der Real-Gruppe mit mindestens dreimonatiger Abstinenzphase, eine Einflussnahme, im Sinne von deutlicher Aktivitätsreduktion, auf frontale Hirnregionen erreichen konnten. Insbesondere konnten diese Patienten die Aktivität

in den Bereichen ACC, Insula, sowie im Gyrus frontalis inferior und medialis deutlich modulieren. Dieses Ergebnis führt letztendlich zu zwei Annahmen: Zum einen scheinen Patienten, mit einem Feedback der neuroanalen Reaktionen eines sucht-assoziierten Areals, leichter eine Reduktion der neuronalen Aktivität innerhalb dieser Areale herbeiführen zu können, als Patienten, welche ein Sham-Feedback aus einem Areal ohne Suchtassoziation erhalten. Zum anderen äußert sich diese stärkere Einflussnahme der Aktivierung auf präsentierte Cues in einem geringeren Craving. Die Rückfallquote war geringfügig niedriger in der Real-Gruppe (31,8%) im Vergleich zur Sham-Gruppe (42,1%). Auch wenn die Unterschiede in den Ergebnissen der Rückfall- bzw. Abstinenzquote zwischen beiden Gruppen nicht signifikant sind, entsprechen sie doch den Erkenntnissen der Studie von Grüsser et al. (2004), welche zeigen konnten, dass eine reduzierte Aktivierung insbesondere im ACC mit einer geringeren Rückfallquote assoziiert ist (Grüsser et al. 2004).

### 5.2. Limitationen der Studie und Ausblick

Im folgenden Kapitel soll sich mit der vorliegenden Arbeit hinsichtlich der angewandten Methoden und erzielten Ergebnissen kritisch auseinandergesetzt und dabei sowohl Schwächen als auch Stärken aufgezeigt werden.

Mögliche Einschränkungen fand die vorliegende Studie sowohl durch Patientenkriterien, als auch durch Kriterien auf Seiten der Methodik und Technik:

Dabei könnte eine Limitation, welche auf Patientenseite liegt, der monetäre Anreiz für die Studienteilnahme sein. Konkret bedeutet dies, dass die eigentliche Motivation zur Studienteilnahme einiger Patienten, nicht die Nutzung eines möglichen therapeutischen Zusatzangebots, sondern die in Aussicht gestellte Aufwandsentschädigung, welche sich auf insgesamt 180 € für die gesamte Studienteilnahme belief, war. Bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit sind soziale und finanzielle Schwierigkeiten häufig, was diese für finanzielle Anreize besonders empfänglich macht.

Allerdings gilt als sehr entscheidender Faktor für den Erfolg einer Therapie, insbesondere auch für das Neurofeedback-Training, jedoch gerade die eigene Motivation und Bereitschaft zur Therapie durch den Patienten, der somit wesentlich zum Therapieergebnis beiträgt. Falsche Anreize tragen somit zu einem Verfälschen des Gesamtergebnisses bei.

Mögliche Hintergründe zur Motivation, Anzahl der Versuche den Alkoholkonsum zu beenden bzw. zu reduzieren, sowie soziale Umstände der Patienten, welche eventuell einen Hinweis auf die Gründe der Studienteilnahme geben könnten, wurden im Vorfeld zur Patientenrekrutierung nicht berücksichtigt und ergaben sich häufig erst im Verlauf der Studienteilnahme. Bis auf die genannten Ausschlusskriterien der Studie fand somit keine Selektion der Studienteilnehmer statt, sodass eine gute externe Validität zu jeder Zeit

gegeben war. Eine strengere Selektion der Patienten, zum Beispiel im Sinne eines Neurofeedback-Testlaufes, um festzustellen ob der Patient in der Lage ist seine neuronale Aktivität zu beeinflussen, würde auf Kosten einer geringeren externen Validität, wahrscheinlich zu einer geringeren Beeinflussung des Ergebnisses beitragen.

Obwohl die hier vorliegende Studie mit insgesamt 52 Studienteilnehmern die größte Studie, die sich mit Neurofeedback bei Alkoholabhängigkeit beschäftigt, bisher ist, ist eine wesentliche Limitation dennoch die vergleichsweise kleine Stichprobengröße. Trotz jeweils 24 Patienten in der Real- und Sham-Gruppe, deren Daten in die Ergebnisse einfließen, konnten verschiedene Vergleiche der Subgruppen nicht sinnvoll untersucht werden. So konnten zum Beispiel weder der Einfluss des Alters der Patienten, noch die Abhängigkeitsdauer auf den Erfolg des Neurofeedbacks hin, ausreichend geklärt werden. Insbesondere das Alter der Patienten könnte sich zum Beispiel durch das häufig bessere Verständnis moderner Technologien und größerer neuronaler Plastizität jüngerer Patienten auf das Ergebnis des Neurofeedback-Trainings, auswirken. Auch wurde der bestehende Schweregrad der Alkoholabhängigkeit als möglicher Einflussfaktor auf das Ergebnis nicht berücksichtigt. Wie Canterbury und Kollegen (2013) mit ihrer Studie zu Tabakabhängigkeit nachweisen konnten, waren Patienten mit geringer bis moderater Abhängigkeit erfolgreicher in der Modulation ihrer neuronalen Aktivität sowie ihres subjektiven Cravings, als Patienten mit starker Abhängigkeit (Canterberry et al. 2013).

Aber auch Aspekte der Methodik wären für eine gewisse Limitation der vorliegenden Studie denkbar. Ein angepasstes Paradigma etwa könnte zu einer weiteren Verbesserung der Ergebnisse beitragen. So wurden in der Literatur bisher viele verschiedene Ansätze beschrieben, allerdings wurden diese hinsichtlich ihrer Effektivität noch nicht verglichen.

Konkret wären hier unter anderem eine Kürzung der jeweiligen Neurofeedback-Durchgänge zu überlegen. Bisher dauert der einzelne Neurofeedback-Durchgang etwa acht Minuten, was sich zusammen mit den Ruhenetzwerk- und anatomischen Sequenzen, zu einer gesamten MRT-Untersuchungsdauer von circa 50 Minuten summiert. Zum einen würde eine Kürzung der Untersuchung dazu führen, dass die Konzentration während der Feedback-Durchgänge weniger abnehmen würde, und somit insgesamt größer wäre, zum anderen würden Beschwerden unter anderem durch die lange Liegedauer abnehmen, was wiederum zu einer Steigerung der Motivation beitragen könnte. Diese lange Untersuchungszeit wurde wiederholt von mehreren Patienten als Verbesserungsvorschlag und Kritik an der Untersuchung geäußert.

Auch der Umfang der Fragebögen und Inventare, welche an jedem Studientag durch die Patienten zu bearbeiten war, könnte aufgrund der zum Teil sehr langen Bearbeitungszeit

einiger Patienten hierfür, sich negativ auf das anschließende Neurofeedback-Training, im Sinne einer geringeren Konzentration und Motivation, auswirken.

Im Vorfeld des Neurofeedback-Trainings erhielten die Patienten allgemeine Hinweise zu Strategien wie sie ihre neuronalen Reaktionen auf die gezeigten Bilder regulieren können, wie beispielsweise Kopfrechnungen oder das Denken an schöne Erinnerungen. Hier könnten spezifischere Strategien und Hilfestellungen den Patienten helfen ihre neuronale Aktivität leichter und effektiver modulieren zu können. Dies wurde auch von Canterbury et al. (2013) vorgeschlagen (Canterberry et al. 2013). So konnten Weiskopf und Kollegen (2004) zeigen, dass eine bessere Leistung im Neurofeedback-Training durch die Patienten zu erzielen war, wenn diese spezifische Instruktionen bekamen (Weiskopf et al. 2004).

Auch gilt in Zukunft durch weitere Studien die Frage nach der „optimalen“ Dosierung des Neurofeedback-Trainings zu klären. Insbesondere gilt es dabei zu klären, ob ein wiederholtes Training letztendlich zu stabileren Ergebnissen in der Reduktion von neuronalen Reaktionen und damit einhergehenden verminderten Craving führt was letztendlich zur Beständigkeit des Erfolges im Sinne einer Abstinenz von der Suchtsubstanz führen soll. Hanlon et al. (2013) konnten in ihrer Studie bereits zeigen, dass Patienten beim dritten Versuch den größten Erfolg mittels Neurofeedback erzielen konnten, was letztlich für den Erfolg durch mehrere Neurofeedback-Trainingseinheiten spricht (Hanlon et al. 2013). Canterbury und Kollegen (2013) hingegen zeigten, dass die Reduktion im ACC mit einhergehend verminderten Craving insbesondere beim ersten Trainingstag am größten und in den darauf folgenden beiden Tagen konstant war. Somit führten zusätzliche Neurofeedback-Trainingseinheiten zu keiner weiteren Reduktion, was sie auf einen schnellen Lerneffekt durch fMRT-basiertem Neurofeedback zurückführten (Canterberry et al. 2013).

Insgesamt unterstützen die Ergebnisse der vorliegenden, wie auch weiterer Studien, die Erkenntnis, dass fMRT-basiertes Neurofeedback-Training dazu führen kann, dass Patienten lernen können ihre eigenen neuronalen Reaktionen auf sucht-assoziierte Hinweisreize zu modulieren und somit einen Einfluss auf ihr Suchterleben, insbesondere das Craving haben können. Der größte Vorteil liegt somit darin, dass fMRT-basiertes Neurofeedback, insbesondere als nicht-invasives Verfahren, eine zusätzliche und unterstützende Option in der Therapie von Abhängigkeitserkrankungen darstellt.

### 6. Zusammenfassung

Allein in Deutschland sind derzeit etwa 3,4 Millionen Menschen von einer alkoholbezogenen Störung betroffen. Von dieser Art der Störung spricht man ab einem täglichen Alkoholkonsum von mehr als 24 Gramm bei Männern und 12 Gramm bei Frauen. Diese Menge an Reinalkohol ist in etwa 0,5 Liter Bier oder 0,25 Liter Wein enthalten.

Nach ICD-10 spricht man von Abhängigkeit, wenn Patienten neben dem erhöhten Alkoholkonsum, ebenfalls mehrere Kriterien der körperlichen und psychischen Abhängigkeit über einen bestimmten Zeitraum aufweisen. Insbesondere das Craving, also das zwanghafte Verlangen nach der Substanz, stellt ein wesentliches Kriterium der Abhängigkeit dar und bedingt die Mehrzahl der Ursachen für einen Rückfall.

Die unmittelbaren Folgen der Alkoholabhängigkeit äußern sich neben der Schädigung verschiedener Organsysteme in einer jährlichen Mortalität von etwa 14.000 Patienten, 92.000 Fällen von Arbeitsunfähigkeit und Invalidität sowie 6500 Fällen von Frühberentung (Lindenmeyer 2016).

Aufgrund der hohen gesellschaftlichen Bedeutung dieses Themas und der nur begrenzten Möglichkeiten in der Behandlung müssen neue Ansätze zur Unterstützung und Ergänzung in der Therapie von Patienten mit Alkoholabhängigkeit vorangetrieben werden.

Die vorliegende experimentelle Studie untersuchte das Neurofeedback mittels funktioneller Magnetresonanztomographie in Echtzeit (rtfMRT) als therapeutischen Ansatz bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit. Dieses moderne Bildgebungsverfahren ermöglicht es, neuronale Aktivität in bestimmten Hirnarealen darzustellen und diese dem Patienten in Echtzeit rück zu melden. Dadurch ist der Patient in der Lage, mittels spezifischer Techniken, Einfluss auf seine Hirnaktivität zu nehmen.

Ziel der vorliegenden Studie war, dass Patienten mit Alkoholabhängigkeit innerhalb von drei Studientagen mittels Neurofeedback-Training lernten, die Aktivität in sucht-assoziierten Hirnarealen zu modulieren. Des Weiteren wurde dabei untersucht, ob diese Modulation der neuronalen Aktivität mit einer Veränderung im subjektiven Craving einhergeht.

Insgesamt wurden für die vorliegende Studie 52 Patienten mit Alkoholabhängigkeit rekrutiert und randomisiert in zwei Gruppen eingeteilt. Für die „Real-Gruppe“ wurde als Zielregion des neuronalen Feedbacks ein Hirnareal ausgewählt, welches mit Abhängigkeit assoziiert ist und die stärkste individuelle Aktivierung zeigte. Patienten der „Sham-Gruppe“ hingegen erhielten ein neuronales Feedback aus einer Hirnregion ohne Suchtassoziation.

Alle Patienten befanden sich während des Studienzeitraumes in einer Spezialstation für Abhängigkeitserkrankungen oder in der Tagklinik Sucht der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München. Zusätzlich nahmen die Patienten an drei Studientagen mit jeweils drei Neurofeedback-Trainingseinheiten teil,

welche am MRT des Instituts für klinische Radiologie der LMU Standort Innenstadt, durchgeführt wurden. Im Rahmen dieses Neurofeedback-Trainings wurden den Patienten alkohol-assoziierte sowie neutrale Hinweisreize (Cues) im Wechsel präsentiert. Mittels spezieller Software ((Turbo Brain Voyager, (TBV)) wurden dabei die neuronalen Aktivierungen auf die präsentierten Cues in Echtzeit analysiert. Als Zielregion (Region of Interest = ROI) für das neuronale Feedback wurden dabei insbesondere der anteriore cinguläre Kortex (ACC), der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC) oder die Insula, je nach individuell größter Aktivierung, ausgewählt. Diese Regionen wurden bereits in vorherigen Bildgebungsstudien als zentrale neuronale Strukturen im Zusammenhang mit Abhängigkeitserkrankungen sowie Assoziation zum Craving wiederholt beschrieben (George et al. 2001, Heinz et al. 2004, Myrick et al. 2004). Die Sham-Gruppe hingegen erhielt ihr neuronales Feedback aus Hirnarealen welche in keinem direkten oder indirekten Zusammenhang mit Abhängigkeit stehen.

Während der Präsentation der alkohol-assoziierten Bilder, hatten die Patienten die Aufgabe ihre neuronale Aktivität, welche ihnen anhand eines Balkendiagramms (Thermometer) präsentiert wurde, mittels spezifischer Strategien, zu reduzieren.

An jedem Studientag wurde jeweils vor und nach der MRT-Messung das aktuelle Craving anhand der deutschen Version des „Obsessive-Compulsive-Drinking-Scale“ (OCDS) ermittelt. Zusätzlich hierzu waren von den Patienten weitere Fragebögen und Inventare zu bearbeiten.

Insgesamt konnten die funktionellen Ergebnisse der MRT-Untersuchungen von 48 Patienten mit Hilfe des Allgemeinen Linearen Models ausgewertet werden. Dabei konnten verschiedene Vergleich zwischen beiden Patientengruppen sowie in der Subgruppe der abstinenten Patienten untersucht werden.

Insgesamt zeigte sich, dass sowohl Patienten der Real- als auch Patienten der Sham-Gruppe ihre neuronale Aktivität mittels fMRT basiertem Neurofeedback modulieren konnten. Dabei konnten Patienten der Real-Gruppe, beim Vergleich des dritten versus dem ersten Neurofeedback in der Gesamtbetrachtung der drei Studientage, ihre neuronale Aktivität insbesondere in frontalen Hirnregionen wie dem ACC (BA 24, 32), dem Gyrus frontalis inferior und medialis (BA 47, 8/9) sowie der Insula (BA 13), reduzieren. Patienten der Sham-Gruppe zeigten bei diesem Vergleich hingegen eine Zunahme der Aktivität im ACC.

Bei der Untersuchung des Gesamterfolges des Neurofeedback-Trainings, in der das dritte Neurofeedback vom letzten Studientag gegen das erste Neurofeedback vom ersten Studientag verglichen wurde, zeigten Real-Patienten wiederum eine deutliche neuronale Aktivitätsreduktion in frontalen Hirnregionen. In der Gruppe der Sham-Patienten konnten keine Veränderungen der neuronalen Aktivität als Gesamtergebnis des Neurofeedback-Trainings gezeigt werden.

Patienten der Real-Gruppe, welche drei Monate nach Studienende weiterhin keinen Alkoholkonsum aufwiesen, zeigten im Vergleich zu Real-Patienten, die innerhalb dieses Zeitraumes mindestens eine Phase des Rückfalls erlitten, eine reduzierte BOLD-Reaktion und somit eine Abnahme der neuronalen Aktivität im Gyrus frontalis medialis (BA 8/9), welcher unter anderem den ACC als Bestandteil hat.

Beim Vergleich der abstinenten Patienten beider Gruppen miteinander zeigte sich der größte Unterschied in Veränderungen der neuronalen Aktivität. Patienten der Real-Gruppe konnten dabei ausschließlich eine Aktivitätsreduktion in frontalen Regionen, unter anderem wiederum dem ACC, Insula, sowie dem Gyrus frontalis inferior und medialis, herbeiführen.

Bei der ROI-Auswertung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der relativen Anzahl der aktivierten Voxel zwischen Patienten beider Gruppen. Dennoch zeigte sich eine geringe, allerdings nicht signifikante, Abnahme der Anzahl im Verlauf der drei Studientage.

Das Craving reduzierte sich sowohl bei Patienten der Real- als auch Patienten der Sham-Gruppe. Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede jeweils vor und nach der MRT-Messung an den drei Messtagen, allerdings kam es zu einer signifikanten Abnahme des Cravings beim Vergleich von Tag eins mit Tag zwei ( $p = 0,008$ ) sowie Tag eins mit Tag drei ( $p = 0,013$ ) in beiden Gruppen. Insgesamt zeigten Patienten der Real-Gruppe allerdings eine geringfügig stärkere Reduktion des Cravings sowohl an den einzelnen Tagen als auch im Gesamtverlauf der Studienteilnahme.

Insgesamt äußerten sich die Ergebnisse somit in einer größeren Abstinenzquote von 68,2 % der Patienten aus der Real-Gruppe im Vergleich zu Sham-Patienten, welche eine Abstinenzquote von 57,9 % aufwiesen. Patienten, welche ein echtes Feedback aus einer sucht-assoziierten Hirnregion erhielten, wurden somit im Vergleich zu Patienten, mit Sham-Feedback, weniger häufig rückfällig. (Rückfallquote Real-Patienten: 31,8%, Rückfallquote Sham-Patienten: 42,1%)

Die erzielten Ergebnisse legen also nahe, dass es Patienten mit Alkoholabhängigkeit möglich ist, mit Hilfe von rtfMRT-basiertem Neurofeedbacktraining, eine gezielte Einflussnahme auf ihre neuronale Aktivität zu erlernen. Diese bewusste neuronale Modulation hat darüber hinaus Auswirkungen auf das subjektive Verlangen nach Alkohol, dem Craving.

In weiteren Studien gilt es nun insbesondere die Frage zu klären, inwieweit die erzielten Ergebnisse im alltäglichen Umfeld Beständigkeit zeigen und ob sich somit die Methodik auch im klinischen Therapiealltag etablieren lässt. Insbesondere die erfolgsversprechendste „Dosierung“ des Neurofeedback-Trainings sowie die optimalen Abstände zwischen den Trainingseinheiten gilt es in Folgestudien zu untersuchen. So könnten weitere Neurofeedback-Trainingseinheiten zum einen dazu führen, dass mehr Patienten lernen



könnten, ihre neuronale Aktivität in einer ausgewählten Zielregion zu beeinflussen, zum anderen könnte dies zu einer größeren Beständigkeit der erreichten Ergebnisse führen.

Auch wäre die Frage zu klären, ob eine strengere Selektion der Patienten im Vorfeld, sowie genauere Instruktionen zur Aktivitätsmodulation während den Messungen, zu einer Leistungsverbesserung der Patienten beitragen würde. Die entscheidendste Frage wird allerdings sein, ob der Aufwand dieser doch sehr komplexen und kostspieligen unterstützenden Therapieoption, hinsichtlich des Therapieerfolges im Vergleich zur alleinigen Standardtherapie, gerechtfertigt ist.

## 7. Literaturverzeichnis

- Arnold, L. Eugene; Lofthouse, Nicholas; Hersch, Sarah; Pan, Xueliang; Hurt, Elizabeth; Bates, Bethany et al. (2013): EEG neurofeedback for ADHD: double-blind sham-controlled randomized pilot feasibility trial. In: *Journal of attention disorders* 17 (5), S. 410–419. DOI: 10.1177/1087054712446173.
- Babor, T. F.; Hofmann, M.; DelBoca, F. K.; Hesselbrock, V.; Meyer, R. E.; Dolinsky, Z. S.; Rounsaville, B. (1992): Types of alcoholics, I. Evidence for an empirically derived typology based on indicators of vulnerability and severity. In: *Arch Gen Psychiatry* 49 (8), S. 599–608.
- Barker, Jacqueline M.; Corbit, Laura H.; Robinson, Donita L.; Gremel, Christina M.; Gonzales, Rueben A.; Chandler, L. Judson (2015): Corticostriatal circuitry and habitual ethanol seeking. In: *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)* 49 (8), S. 817–824. DOI: 10.1016/j.alcohol.2015.03.003.
- Batra, Anil; Müller, Christian A.; Mann, Karl; Heinz, Andreas (2016): Alcohol Dependence and Harmful Use of Alcohol. In: *Deutsches Arzteblatt international* 113 (17), S. 301–310. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0301.
- Berman, Brian D.; Horovitz, Silvina G.; Venkataraman, Gaurav; Hallett, Mark (2012): Self-modulation of primary motor cortex activity with motor and motor imagery tasks using real-time fMRI-based neurofeedback. In: *NeuroImage* 59 (2), S. 917–925. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.07.035.
- Bush, K.; Kivlahan, D. R.; McDonell, M. B.; Fihn, S. D.; Bradley, K. A. (1998): The AUDIT alcohol consumption questions (AUDIT-C): an effective brief screening test for problem drinking. Ambulatory Care Quality Improvement Project (ACQUIP). Alcohol Use Disorders Identification Test. In: *Archives of internal medicine* 158 (16), S. 1789–1795.
- Canterberry, Melanie; Hanlon, Colleen A.; Hartwell, Karen J.; Li, Xingbao; Owens, Max; Lematty, Todd et al. (2013): Sustained reduction of nicotine craving with real-time neurofeedback. Exploring the role of severity of dependence. In: *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco* 15 (12), S. 2120–2124. DOI: 10.1093/ntr/ntt122.
- Caria, Andrea; Sitaram, Ranganatha; Birbaumer, Niels (2012): Real-time fMRI. A tool for local brain regulation. In: *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry* 18 (5), S. 487–501. DOI: 10.1177/1073858411407205.
- Caria, Andrea; Sitaram, Ranganatha; Veit, Ralf; Begliomini, Chiara; Birbaumer, Niels (2010): Volitional control of anterior insula activity modulates the response to aversive stimuli.

- A real-time functional magnetic resonance imaging study. In: *Biological psychiatry* 68 (5), S. 425–432. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.04.020.
- Caria, Andrea; Veit, Ralf; Sitaram, Ranganatha; Lotze, Martin; Weiskopf, Nikolaus; Grodd, Wolfgang; Birbaumer, Niels (2007): Regulation of anterior insular cortex activity using real-time fMRI. In: *NeuroImage* 35 (3), S. 1238–1246. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2007.01.018.
- Chiamulera, Christian (2005): Cue reactivity in nicotine and tobacco dependence. A "multiple-action" model of nicotine as a primary reinforcement and as an enhancer of the effects of smoking-associated stimuli. In: *Brain research. Brain research reviews* 48 (1), S. 74–97. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2004.08.005.
- Chiew, Mark; LaConte, Stephen M.; Graham, Simon J. (2012): Investigation of fMRI neurofeedback of differential primary motor cortex activity using kinesthetic motor imagery. In: *NeuroImage* 61 (1), S. 21–31. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.02.053.
- Cloninger, C. R.; Bohman, M.; Sigvardsson, S. (1981): Inheritance of alcohol abuse. Cross-fostering analysis of adopted men. In: *Arch Gen Psychiatry* 38 (8), S. 861–868.
- Cowan, J. M.; Burris, J. M.; Hughes, J. R.; Cunningham, M. P. (2010): The Relationship of Normal Body Temperature, End-Expired Breath Temperature, and BAC/BrAC Ratio in 98 Physically Fit Human Test Subjects. In: *Journal of Analytical Toxicology* 34 (5), S. 238–242. DOI: 10.1093/jat/34.5.238.
- Cox, Robert W.; Jesmanowicz, Andrzej (1999): Real-time 3D image registration for functional MRI. In: *Magn. Reson. Med.* 42 (6), S. 1014–1018. DOI: 10.1002/(SICI)1522-2594(199912)42:6<1014::AID-MRM4>3.0.CO;2-F.
- Cox, Robert W.; Jesmanowicz, Andrzej; Hyde, James S. (1995): Real-Time Functional Magnetic Resonance Imaging. In: *Magn. Reson. Med.* 33 (2), S. 230–236. DOI: 10.1002/mrm.1910330213.
- Cox, W. Miles; Subramanian, Leena; Linden, David E. J.; Lührs, Michael; McNamara, Rachel; Playle, Rebecca et al. (2016): Neurofeedback training for alcohol dependence versus treatment as usual. Study protocol for a randomized controlled trial. In: *Trials* 17 (1), S. 480. DOI: 10.1186/s13063-016-1607-7.
- Dahlmann, Wolfgang (2017): Aktion gegen übermäßigen Alkoholkonsum: "Jeder Deutsche trinkt eine Badewanne voll alkoholischer Produkte" - SPIEGEL ONLINE - Gesundheit. Online verfügbar unter <http://www.spiegel.de/gesundheit/ernaehrung/alkohol-jeder-deutsche-trinkt-eine-badewanne-voll-alkoholischer-produkte-a-1147194.html>, zuletzt aktualisiert am 11.05.2017, zuletzt geprüft am 11.07.2017.

- deCharms, R. Christopher; Maeda, Fumiko; Glover, Gary H.; Ludlow, David; Pauly, John M.; Soneji, Deepak et al. (2005): Control over brain activation and pain learned by using real-time functional MRI. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102 (51), S. 18626–18631. DOI: 10.1073/pnas.0505210102.
- Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V.: Jahrbuch Sucht 2017.
- Drogenbeauftragte der Bundesregierung (2016): "Drogen- und Suchtbericht 2016".
- Effertz, Tobias (2015): Die volkswirtschaftlichen Kosten gefährlichen Konsums. Eine theoretische und empirische Analyse für Deutschland am Beispiel Alkohol, Tabak und Adipositas. Zugl.: Hamburg, Univ., Habil.-Schr., 2015. Frankfurt am Main, Wien u.a.: PL Acad. Research (Ökonomische Analyse des Rechts, 15).
- Gembris, Daniel; Taylor, John G.; Schor, Stefan; Frings, Wolfgang; Suter, Dieter; Posse, Stefan (2000): Functional magnetic resonance imaging in real time (FIRE). Sliding-window correlation analysis and reference-vector optimization. In: *Magn. Reson. Med.* 43 (2), S. 259–268. DOI: 10.1002/(SICI)1522-2594(200002)43:2<259::AID-MRM13>3.0.CO;2-P.
- George, M. S.; Anton, R. F.; Bloomer, C.; Teneback, C.; Drobos, D. J.; Lorberbaum, J. P. et al. (2001): Activation of prefrontal cortex and anterior thalamus in alcoholic subjects on exposure to alcohol-specific cues. In: *Arch Gen Psychiatry* 58 (4), S. 345–352.
- Grüsser, Sabine M.; Wrase, Jana; Klein, Sabine; Hermann, Derik; Smolka, Michael N.; Ruf, Matthias et al. (2004): Cue-induced activation of the striatum and medial prefrontal cortex is associated with subsequent relapse in abstinent alcoholics. In: *Psychopharmacology* 175 (3), S. 296–302. DOI: 10.1007/s00213-004-1828-4.
- Haller, Sven; Birbaumer, Niels; Veit, Ralf (2010): Real-time fMRI feedback training may improve chronic tinnitus. In: *European Radiology* 20 (3), S. 696–703. DOI: 10.1007/s00330-009-1595-z.
- Hamilton, J. Paul; Glover, Gary H.; Hsu, Jung-Jiin; Johnson, Rebecca F.; Gotlib, Ian H. (2011): Modulation of subgenual anterior cingulate cortex activity with real-time neurofeedback. In: *Human brain mapping* 32 (1), S. 22–31. DOI: 10.1002/hbm.20997.
- Hanlon, Colleen A.; Hartwell, Karen J.; Canterberry, Melanie; Li, Xingbao; Owens, Max; Lematty, Todd et al. (2013): Reduction of cue-induced craving through realtime neurofeedback in nicotine users. The role of region of interest selection and multiple visits. In: *Psychiatry research* 213 (1), S. 79–81. DOI: 10.1016/j.psychres.2013.03.003.

- Hartwell, Karen J.; Hanlon, Colleen A.; Li, Xingbao; Borckardt, Jeffrey J.; Canterberry, Melanie; Prisciandaro, James J. et al. (2016): Individualized real-time fMRI neurofeedback to attenuate craving in nicotine-dependent smokers. In: *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN* 41 (1), S. 48–55.
- Hartwell, Karen J.; Prisciandaro, James J.; Borckardt, Jeffery; Li, Xingbao; George, Mark S.; Brady, Kathleen T. (2013): Real-time fMRI in the treatment of nicotine dependence: a conceptual review and pilot studies. In: *Psychology of addictive behaviors : journal of the Society of Psychologists in Addictive Behaviors* 27 (2), S. 501–509. DOI: 10.1037/a0028215.
- Heinz, Andreas; Siessmeier, Thomas; Wrase, Jana; Hermann, Derik; Klein, Sabine; Grüsser, Sabine M. et al. (2004): Correlation between dopamine D(2) receptors in the ventral striatum and central processing of alcohol cues and craving. In: *The American journal of psychiatry* 161 (10), S. 1783–1789. DOI: 10.1176/appi.ajp.161.10.1783.
- Herold, Gerd (2017): Innere Medizin 2017. Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis.
- Jasinska, Agnes J.; Stein, Elliot A.; Kaiser, Jochen; Naumer, Marcus J.; Yalachkov, Yavor (2014): Factors modulating neural reactivity to drug cues in addiction. A survey of human neuroimaging studies. In: *Neuroscience and biobehavioral reviews* 38, S. 1–16. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2013.10.013.
- Jellinek, E. M. (1960): The Disease Concept of Alcoholism: Literary Licensing, LLC. Online verfügbar unter [https://books.google.de/books?id=\\_byioAEACAAJ](https://books.google.de/books?id=_byioAEACAAJ).
- Johnson, Kevin A.; Hartwell, Karen; Lematty, Todd; Borckardt, Jeffrey; Morgan, Paul S.; Govindarajan, Koushik et al. (2012): Intermittent "real-time" fMRI feedback is superior to continuous presentation for a motor imagery task: a pilot study. In: *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging* 22 (1), S. 58–66. DOI: 10.1111/j.1552-6569.2010.00529.x.
- Karch, Susanne; Keeser, Daniel; Hümmer, Sebastian; Paolini, Marco; Kirsch, Valerie; Karali, Temmuz et al. (2015): Modulation of Craving Related Brain Responses Using Real-Time fMRI in Patients with Alcohol Use Disorder. In: *PloS one* 10 (7), e0133034. DOI: 10.1371/journal.pone.0133034.
- Karow, Thomas; Lang-Roth, Ruth (2017): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden : 2017. [25. Aufl.]. [S.l.]: Th. Karow.

- Kensche, M.; Heinz, A.; Kienast, T. (2010): Bildgebung in der Diagnostik der Alkoholabhängigkeit. In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 53 (4), S. 326–331. DOI: 10.1007/s00103-010-1036-9.
- Kirsch, Martina; Gruber, Isabella; Ruf, Matthias; Kiefer, Falk; Kirsch, Peter (2016): Real-time functional magnetic resonance imaging neurofeedback can reduce striatal cue-reactivity to alcohol stimuli. In: *Addiction biology* 21 (4), S. 982–992. DOI: 10.1111/adb.12278.
- Koob, George F.; Volkow, Nora D. (2016): Neurobiology of addiction. A neurocircuitry analysis. In: *The Lancet Psychiatry* 3 (8), S. 760–773. DOI: 10.1016/S2215-0366(16)00104-8.
- Kraus, Ludwig; Østhus, Ståle; Amundsen, Ellen J.; Piontek, Daniela; Härkönen, Janne; Legleye, Stéphane et al. (2015): Changes in mortality due to major alcohol-related diseases in four Nordic countries, France and Germany between 1980 and 2009: a comparative age-period-cohort analysis. In: *Addiction (Abingdon, England)* 110 (9), S. 1443–1452. DOI: 10.1111/add.12989.
- Kraus, Ludwig; Pabst, Alexander; Piontek, Daniela; Matos, Elena Gomes de (2013): Substanzkonsum und substanzbezogene Störungen. Trends in Deutschland 1980 – 2012. In: *SUCHT* 59 (6), S. 333–345. DOI: 10.1024/0939-5911.a000276.
- LaConte, Stephen M.; Peltier, Scott J.; Hu, Xiaoping P. (2007): Real-time fMRI using brain-state classification. In: *Human brain mapping* 28 (10), S. 1033–1044. DOI: 10.1002/hbm.20326.
- Lee, Eun-Jeong; Jung, Chul-Ho (2017): Additive effects of neurofeedback on the treatment of ADHD: A randomized controlled study. In: *Asian journal of psychiatry* 25, S. 16–21. DOI: 10.1016/j.ajp.2016.09.002.
- Lee, Jong-Hwan; Kim, Junghoe; Yoo, Seung-Schik (2012): Real-time fMRI-based neurofeedback reinforces causality of attention networks. In: *Neuroscience research* 72 (4), S. 347–354. DOI: 10.1016/j.neures.2012.01.002.
- Li, Xingbao; Hartwell, Karen J.; Borckardt, Jeffery; Prisciandaro, James J.; Saladin, Michael E.; Morgan, Paul S. et al. (2012): Volitional reduction of anterior cingulate cortex activity produces decreased cue craving in smoking cessation. A preliminary real-time fMRI study. In: *Addiction biology* 18 (4), S. 739–748. DOI: 10.1111/j.1369-1600.2012.00449.x.
- Linden, David E. J.; Habes, Isabelle; Johnston, Stephen J.; Linden, Stefanie; Tatineni, Ranjit; Subramanian, Leena et al. (2012): Real-time self-regulation of emotion networks in

- patients with depression. In: *PloS one* 7 (6), e38115. DOI: 10.1371/journal.pone.0038115.
- Lindenmeyer, Johannes (2016): Alkoholabhängigkeit. 3., überarbeitete Auflage. Göttingen: Hogrefe (Fortschritte der Psychotherapie, Band 6).
- Lovinger, David M.; Alvarez, Veronica A. (2017): Alcohol and basal ganglia circuitry: Animal models. In: *Neuropharmacology* 122, S. 46–55. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.03.023.
- Lüllmann, Heinz; Mohr, Klaus; Wehling, Martin (2016): Pharmakologie und Toxikologie. Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen : ein Lehrbuch für Studierende der Medizin, der Pharmazie und der Biowissenschaften, eine Informationsquelle für Ärzte, Apotheker und Gesundheitspolitiker. 18., vollständig überarbeitete Auflage.
- Mann, Karl; Hoch, Eva; Batra, Anil (2016): S3-Leitlinie Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Mathiak, Klaus; Posse, Stefan (2001): Evaluation of motion and realignment for functional magnetic resonance imaging in real time. In: *Magn. Reson. Med.* 45 (1), S. 167–171. DOI: 10.1002/1522-2594(200101)45:1<167::AID-MRM1023>3.0.CO;2-M.
- Matos, Elena Gomes de; Atzendorf, Josefine; Kraus, Ludwig; Piontek, Daniela (2016): Substanzkonsum in der Allgemeinbevölkerung in Deutschland. In: *SUCHT* 62 (5), S. 271–281. DOI: 10.1024/0939-5911/a000445.
- Moreno-Rius, Josep; Miquel, Marta (2017): The cerebellum in drug craving. In: *Drug and alcohol dependence* 173, S. 151–158. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2016.12.028.
- Myrick, Hugh; Anton, Raymond F.; Li, Xingbao; Henderson, Scott; Drobles, David; Voronin, Konstantin; George, Mark S. (2004): Differential brain activity in alcoholics and social drinkers to alcohol cues. Relationship to craving. In: *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 29 (2), S. 393–402. DOI: 10.1038/sj.npp.1300295.
- Myrick, Hugh; Li, Xingbao; Randall, Patrick K.; Henderson, Scott; Voronin, Konstantin; Anton, Raymond F. (2010): The effect of aripiprazole on cue-induced brain activation and drinking parameters in alcoholics. In: *Journal of clinical psychopharmacology* 30 (4), S. 365–372. DOI: 10.1097/JCP.0b013e3181e75cff.
- Naqvi, Nasir H.; Bechara, Antoine (2009): The hidden island of addiction. The insula. In: *Trends in neurosciences* 32 (1), S. 56–67. DOI: 10.1016/j.tins.2008.09.009.

- Posse, Stefan; Fitzgerald, Daniel; Gao, Kunxiu; Habel, Ute; Rosenberg, David; Moore, Gregory J.; Schneider, Frank (2003): Real-time fMRI of temporolimbic regions detects amygdala activation during single-trial self-induced sadness. In: *NeuroImage* 18 (3), S. 760–768. DOI: 10.1016/S1053-8119(03)00004-1.
- Reiser, Maximilian; Kuhn, Fritz-Peter; Debus, Jürgen (2017): 4 Radiologische Verfahren. In: Maximilian Reiser, Fritz-Peter Kuhn und Jürgen Debus (Hg.): Radiologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Robert Koch-Institut (2016a): Alkoholbedingte Mortalität bei Erwachsenen.
- Robert Koch-Institut (RKI): Bericht Gesundheit in Deutschland 2015.
- Robert-Koch-Institut (2016b): Journal of Health Monitoring - Ausgabe 1 September 2016 - Alkohol.
- Rota, Giuseppina; Sitaram, Ranganatha; Veit, Ralf; Erb, Michael; Weiskopf, Nikolaus; Dogil, Grzegorz; Birbaumer, Niels (2009): Self-regulation of regional cortical activity using real-time fMRI: the right inferior frontal gyrus and linguistic processing. In: *Human brain mapping* 30 (5), S. 1605–1614. DOI: 10.1002/hbm.20621.
- Ruiz, Sergio; Buyukturkoglu, Korhan; Rana, Mohit; Birbaumer, Niels; Sitaram, Ranganatha (2014): Real-time fMRI brain computer interfaces. Self-regulation of single brain regions to networks. In: *Biological psychology* 95, S. 4–20. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2013.04.010.
- Ruiz, Sergio; Lee, Sangkyun; Soekadar, Surjo R.; Caria, Andrea; Veit, Ralf; Kircher, Tilo et al. (2013): Acquired self-control of insula cortex modulates emotion recognition and brain network connectivity in schizophrenia. In: *Human brain mapping* 34 (1), S. 200–212. DOI: 10.1002/hbm.21427.
- Schacht, Joseph P.; Anton, Raymond F.; Myrick, Hugh (2013): Functional neuroimaging studies of alcohol cue reactivity. A quantitative meta-analysis and systematic review. In: *Addiction biology* 18 (1), S. 121–133. DOI: 10.1111/j.1369-1600.2012.00464.x.
- Schiele, Piontek, Elena Gomes de Matos, Josefine Atzendorf & Ludwig Kraus: ESA\_2015\_Bildung\_Kurzbericht (2).
- Schneider, Frank; Fink, Gereon R. (2013): Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Schuckit, Marc A. (1985): The Clinical Implications of Primary Diagnostic Groups Among Alcoholics. In: *Arch Gen Psychiatry* 42 (11), S. 1043. DOI: 10.1001/archpsyc.1985.01790340021003.



- Singer, Manfred V.; Teyssen, Stephan (2005): Alkohol und Alkoholfolgekrankheiten. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Sitaram, Ranganatha; Veit, Ralf; Stevens, Birte; Caria, Andrea; Gerloff, Christian; Birbaumer, Niels; Hummel, Friedhelm (2012): Acquired control of ventral premotor cortex activity by feedback training. An exploratory real-time fMRI and TMS study. In: *Neurorehabilitation and neural repair* 26 (3), S. 256–265. DOI: 10.1177/1545968311418345.
- Skinner, H. A.; Holt, S.; Sheu, W. J.; Israel, Y. (1986): Clinical versus laboratory detection of alcohol abuse. The alcohol clinical index. In: *British Medical Journal (Clinical research ed.)* 292 (6537), S. 1703–1708.
- Statistisches Bundesamt 2015: iagnose Alkoholmissbrauch: 2 % weniger Kinder und Jugendliche im Jahr 2015 stationär behandelt.
- Subramanian, Leena; Hindle, John V.; Johnston, Stephen; Roberts, Mark V.; Husain, Masud; Goebel, Rainer; Linden, David (2011): Real-time functional magnetic resonance imaging neurofeedback for treatment of Parkinson's disease. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 31 (45), S. 16309–16317. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3498-11.2011.
- Sulzer, James; Sitaram, Ranganatha; Blefari, Maria Laura; Kollias, Spyros; Birbaumer, Niels; Stephan, Klaas Enno et al. (2013): Neurofeedback-mediated self-regulation of the dopaminergic midbrain. In: *NeuroImage* 75C, S. 176–184. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.02.041.
- Tapert, Susan F.; Brown, Gregory G.; Baratta, Michael V.; Brown, Sandra A. (2004): fMRI BOLD response to alcohol stimuli in alcohol dependent young women. In: *Addictive behaviors* 29 (1), S. 33–50.
- Veit, Ralf; Singh, Vanessa; Sitaram, Ranganatha; Caria, Andrea; Rauss, Karsten; Birbaumer, Niels (2012): Using real-time fMRI to learn voluntary regulation of the anterior insula in the presence of threat-related stimuli. In: *Social cognitive and affective neuroscience* 7 (6), S. 623–634. DOI: 10.1093/scan/nsr061.
- Walker, Jonathan E.; Kozlowski, Gerald P. (2005): Neurofeedback treatment of epilepsy. In: *Child and adolescent psychiatric clinics of North America* 14 (1), 163-76, viii. DOI: 10.1016/j.chc.2004.07.009.
- Weishaupt, Dominik; Köchli, Victor D.; Marincek, Borut (2014): Wie funktioniert MRI? Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

- Weiskopf, Nikolaus; Veit, Ralf; Erb, Michael; Mathiak, Klaus; Grodd, Wolfgang; Goebel, Rainer; Birbaumer, Niels (2003): Physiological self-regulation of regional brain activity using real-time functional magnetic resonance imaging (fMRI). Methodology and exemplary data. In: *NeuroImage* 19 (3), S. 577–586. DOI: 10.1016/S1053-8119(03)00145-9.
- Wittchen, Hans-Ulrich; Hoyer, Jürgen (2011): Klinische Psychologie & Psychotherapie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Wrase, J.; Grüsser, S. M.; Klein, S.; Diener, C.; Hermann, D.; Flor, H. et al. (2002): Development of alcohol-associated cues and cue-induced brain activation in alcoholics. In: *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* 17 (5), S. 287–291.
- Wrase, Jana; Schlagenhauf, Florian; Kienast, Thorsten; Wüstenberg, Torsten; Birmahler, Felix; Kahnt, Thorsten et al. (2007): Dysfunction of reward processing correlates with alcohol craving in detoxified alcoholics. In: *NeuroImage* 35 (2), S. 787–794. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2006.11.043.
- Yoo, S. S.; Guttman, C. R.; Zhao, L.; Panych, L. P. (1999): Real-time adaptive functional MRI. In: *NeuroImage* 10 (5), S. 596–606. DOI: 10.1006/nimg.1999.0494.
- Yoo, Seung-Schik; Jolesz, Ferenc A. (2002): Functional MRI for neurofeedback: feasibility study on a hand motor task. In: *Neuroreport* 13 (11), S. 1377–1381.
- Yoo, Seung-Schik; O'Leary, Heather M.; Fairney, Ty; Chen, Nan-Kuei; Panych, Lawrence P.; Park, HyunWook; Jolesz, Ferenc A. (2006): Increasing cortical activity in auditory areas through neurofeedback functional magnetic resonance imaging. In: *Neuroreport* 17 (12), S. 1273–1278. DOI: 10.1097/01.wnr.0000227996.53540.22.
- Zotef, Vadim; Krueger, Frank; Phillips, Raquel; Alvarez, Ruben P.; Simmons, W. Kyle; Bellgowan, Patrick et al. (2011): Self-regulation of amygdala activation using real-time fMRI neurofeedback. In: *PloS one* 6 (9), e24522. DOI: 10.1371/journal.pone.0024522.

**8. Abbildungsverzeichnis**

Abb. 3- 1: Sequenzreihenfolge im MRT .....	36
Abb. 3-2: Thermometer, welches, während der Präsentation von Cues, die neuronale Aktivität visualisiert .....	41
Abb. 3-3: Schematische Darstellung der Bilderpräsentation für die funktionellen Sequenzen (Localizer, Neurofeedback 1 – 3).....	42
Abb. 4-1: Vergleich des Neurofeedback-Durchganges 1-3 von Patienten der Real-Gruppe versus Patienten der Sham-Gruppe an Tag 1-3 (jeweils alkohol-assoziierte Bilder vs. Neutrale Bilder) .....	49
Abb. 4-2: Vergleich drittes Neurofeedback minus erstes Neurofeedback für die Studientage 1-3 (jeweils alkohol-assoziierte Bilder vs. neutrale Bilder).....	51
Abb. 4-3: Vergleich drittes Neurofeedback minus erstes Neurofeedback für die Studientage 1-3 (jeweils alkohol-assoziierte Bilder vs. neutrale Bilder).....	52
Abb. 4-4: Vergleich drittes Neurofeedback von Tag drei minus erstes Neurofeedback von Tag eins (jeweils alkohol-assoziierte Bilder vs. neutrale Bilder). ....	53
Abb. 4-5: Vergleich drittes Neurofeedback von Tag drei minus erstes Neurofeedback von Tag eins (jeweils alkohol-assoziierte Bilder vs. neutrale Bilder). ....	55
Abb. 4-6: Vergleich drittes Neurofeedback minus erstes Neurofeedback für die Studientage 1-3 zwischen abstinenten und rückfälligen Patienten der Real-Gruppe (jeweils alkohol-assoziierte Bilder vs. neutrale Bilder).....	55
Abb. 4-7: Vergleich drittes Neurofeedback minus erstes Neurofeedback für die Studientage 1-3 zwischen abstinenten Patienten der Real- und Sham-Gruppe (jeweils alkohol-assoziierte Bilder vs. neutrale Bilder). ....	56

**9. Tabellenverzeichnis**

Tabelle 3-1: verwendete Parameter.....	42
Tabelle 3-2: Übersicht über die an den einzelnen Tagen zu bearbeiten Fragebögen.....	46
Tabelle 4-1: Übersicht über Patienten der Real- und Sham-Gruppe.....	48
Tabelle 4-2: Vergleich des Neurofeedback-Durchganges 1-3 von Patienten der Real-Gruppe versus Patienten der Sham-Gruppe an Tag 1-3 (jeweils alkohol-assoziierte Bilder vs. neutrale Bilder). ....	50
Tabelle 4-3: Vergleich drittes Neurofeedback minus erstes Neurofeedback für die Studientage 1-3 (jeweils alkohol-assoziierte Bilder vs. neutrale Bilder).....	51
Tabelle 4-4: Vergleich drittes Neurofeedback minus erstes Neurofeedback für die Studientage 1-3 (jeweils alkohol-assoziierte Bilder vs. neutrale Bilder).....	52
Tabelle 4-5: Vergleich drittes Neurofeedback von Tag drei minus erstes Neurofeedback von Tag eins (jeweils alkohol-assoziierte Bilder vs. neutrale Bilder). ....	54
Tabelle 4-6: Vergleich drittes Neurofeedback minus erstes Neurofeedback für die Studientage 1-3 zwischen abstinenten und rückfälligen Patienten der Real-Gruppe (jeweils alkohol-assoziierte Bilder vs. neutrale Bilder). ....	56
Tabelle 4-7: Vergleich drittes Neurofeedback minus erstes Neurofeedback für die Studientage 1-3 zwischen abstinenten Patienten der Real- und Sham-Gruppe (jeweils alkohol-assoziierte Bilder vs. neutrale Bilder). ....	57
Tabelle 4-8: Vergleich der relativen Anzahl der Voxel: positiv.....	58
Tabelle 4-9: Vergleich der relativen Anzahl der Voxel: negativ .....	59
Tabelle 4-10: Vergleich der relativen Anzahl der Voxel: positiv; erstes Neurofeedback von Tag 1 vs. drittes Neurofeedback von Tag drei .....	60
Tabelle 4-11: Vergleich der relativen Anzahl der Voxel: negativ; erstes Neurofeedback von Tag 1 vs. drittes Neurofeedback von Tag drei .....	60
Tabelle 4-12: Soziodemographische Daten .....	61
Tabelle 4-13: NEO-Fünf-Faktoren-Inventar .....	61
Tabelle 4-14: Wortschatztest.....	62
Tabelle 4-15: State-Trait-Anxiety-Inventory (STAXI) .....	63
Tabelle 4-16: State-Trait-Angstinventar (STAI).....	63
Tabelle 4-17: Beck-Depressions-Inventar (BDI).....	64
Tabelle 4-18: Barrat-Impulsivness-Scale (BIS-11) .....	65
Tabelle 4-19: Obsessive-Compulsive-Drinking-Scale (OCDS).....	66

**10. Abkürzungsverzeichnis**

Abb.	Abbildung
AC	anteriore Kommissur
ACC	anteriorer cingulärer Kortex
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
ALAT/AST	Alanin-Amino-Transferase
AUDIT	Alcohol Use Disorders Identification Test
AUDIT-C	Kurzform des Alcohol Use Disorders Identification Test
BA	Broca-Areal
BDI	Beck Depressions Inventar
BIS	Barrat Impulsivness Scale
BOLD	blood oxygen level dependency
Bonf.	Bonferroni-Korrektur
BV	brain voyager
bzw.	beziehungsweise
CDT	Carbohydrat-Defizientes-Transferrin
CNR	contrast-to-noise-ratio
cues	Hinweisreize
d1, d2, d3	Messtag 1, 2, 3
DALYs	disability adjusted Lifeyears
DEGS1	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
d.h.	das heißt
DHS	Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen
DICOM	digital imaging and communications in medicine
DIMDI	Deutsches Institut für Dokumentation und Information
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
dmPFC	dorsaler medialer präfrontaler Kortex
DSM IV	diagnostic and statistical manual of mental disorders
e <sup>-</sup>	Symbol für ein negativ geladenes Elektron
EEG	Elektroenzephalographie
EPI	echo planar imaging
ESA	epidemiologischer Suchtsurvey
et al.	et alii/aliae/aliam (= „und andere“)
EtG	Ethylglucuronid
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FTND	Fagerström Test for Nicotine Dependence
FWHM	field width at half maximum

g	Gramm
GABA	Gamma Amino-Buttersäure
GE	Gradientenecho
GEDA	Gesundheit in Deutschland aktuell
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GLM	general linear model
$^1\text{H}$	Symbol für Wasserstoff
$\text{H}^+$	Symbol für ein positiv geladenes Proton
Hb	Hämoglobin
HF-Impuls	Hochfrequenz - Impuls
i.	in
ICD	International Classification of Diseases
IFT	Institut für Therapieforschung
LAST	Lübecker-Alkoholabhängigkeitsskala
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
MAST	Münchener-Alkoholismus-Test
Max	maximaler T-Wert
MCV	mittleres korpuskuläres Volumen
MEP	motorisch evoziertes Potential
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
Mio.	Million
mm	Millimeter
MR	Magnetresonanz
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
MW	Mittelwert
Mxy	Quermagnetisierung
Mz	Längsmagnetisierung
Ncl.	nucleus
NF	Neurofeedback
noFB	no-Feedback
NifTI	neuroimaging informatics technology initiative
OB	Oberbayern
OFC	orbitofrontaler Kortex
p	Signifikanzwert (engl. p-value)

PC	posteriore commissur
PEtH	Phosphatidylethanol
PMv	ventraler prämotorischer Kortex
q(FDR)	q-value (false discovery rate)
rACC	rostraler anteriorer cingulärer Kortex
rFB	real-Feedback
RKI	Robert-Koch-Institut
ROI	region of interest
RR	relatives Risiko
s	Sekunde
SD	Standardabweichung (engl. standard deviation)
SE	Spinecho
Sig.	Signifikanz (Unterschied zwischen den Gruppen)
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
STAI	State-Trait Angst-Inventar
STAXI	State-Trait-Anxiety-Inventory
T	Tesla
T1	Längsrelaxation
T1w	T1-gewichtete-Sequenz
T2	Querrelaxationszeit
T2*	Sonderform der Querrelaxationszeit
TAL X, Y, Z	Talairach-Koordinaten in X-Richtung, in Y-Richtung, in Z-Richtung
TBV	TurboBrainVoyager
TE	Echozeit
TMS	transkranielle Magnetstimulation
TR	Repetitionszeit
TSE	Turbospinecho
VOI	Voxels of Interest
Voxel	dreidimensionale Einheit in digitalen Datensätzen
VLPFC	ventrolateraler präfrontaler Kortex
vs.	versus
VS	ventrales Striatum
VTC	BrainVoyager QX Time Course Data
WHO	World Health Organization
yFB	yield-Feedback
z.B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

**11. Anhang**

**11.1. Fragebogen zu soziodemographischen Daten**

**11.2. Fragebogen zur Nachbefragung der Patienten**

**11.3. Probandenaufklärung und Einwilligungserklärung**



## Klinikum der Universität München

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und  
Psychotherapie – Innenstadt  
Abteilung für klinische Neurophysiologie

\_\_\_\_\_ **LMU**  
Ludwig \_\_\_\_\_  
Maximilians –  
Universität \_\_\_\_\_  
München \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_

**FRAGEBOGEN**

Vp-Abkürzung: \_\_\_\_\_

Untersuchungsleiter: \_\_\_\_\_

**Soziodemographische Daten**

- Anzahl der Tage seit der Aufnahme: \_\_\_\_\_
- Geburtsdatum: \_\_\_\_\_ Geschlecht: ☐ m ☐ w
- Muttersprache: \_\_\_\_\_
- Anzahl der Schuljahre: \_\_\_\_\_ Anzahl der Ausbildungs- / Studienjahre: \_\_\_\_\_
- Höchster Schulabschluß:
  - ☐ Abitur / Fachabitur
  - ☐ Realschule / Mittlere Reife
  - ☐ Volks- / Hauptschule
  - ☐ Sonderschule
  - ☐ kein Schulabschluß
  - ☐ in der Schule: \_\_\_\_\_
- Berufsausbildung:
  - ☐ Hochschule / Fachhochschule
  - ☐ Meister / Fachschule
  - ☐ Lehre / Ausbildung
  - ☐ keine formale Berufsausbildung
  - ☐ in der Ausbildung
  - ☐ im Studium
 Berufsbezeichnung: \_\_\_\_\_
- Augenblickliche Tätigkeit: \_\_\_\_\_
- Ausgeübte Berufe: \_\_\_\_\_
- Anzahl der Berufsjahre: \_\_\_\_\_
- Schul-/Berufsausbildung der Eltern:
 

Mutter: <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/></li> <li><input type="checkbox"/></li> <li><input type="checkbox"/></li> <li><input type="checkbox"/></li> </ul>	Vater: <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Hochschule / Fachhochschule</li> <li><input type="checkbox"/> Meister / Fachschule</li> <li><input type="checkbox"/> Lehre / Ausbildung</li> <li><input type="checkbox"/> keine formale Berufsausbildung</li> </ul>
--	--

 Berufsbezeichnung der Mutter: \_\_\_\_\_  
 Berufsbezeichnung des Vaters: \_\_\_\_\_



<b>Medizinische Daten</b>
---------------------------

- Hörbehinderungen / Hörgerät ☐ nein ☐ ja
- Frühere oder aktuelle neurologische Erkrankungen?
  - ☐ Schädel-Hirn-Traumata: ☐ nein ☐ ja Datum: \_\_\_\_\_
  - ☐ offen \_\_\_\_\_
  - ☐ gedeckt (commotio, contusio) \_\_\_\_\_
  - ☐ Mit Bewusstlosigkeit → Dauer [Min]: \_\_\_\_\_
  - ☐ Mit retrograder Gedächtnisstörung → Dauer [Std]: \_\_\_\_\_
  - ☐ Akute cerebrale Insulte: \_\_\_\_\_
  - ☐ Migräne mit neurologischen Symptomen \_\_\_\_\_
  - ☐ Epilepsien: \_\_\_\_\_
  - ☐ Intracranielle Tumore: \_\_\_\_\_
  - ☐ Andere: \_\_\_\_\_
- Sonstige schwere / chronische körperliche Erkrankungen?
- Komplikationen bei der Geburt? Entwicklungsprobleme in der Kindheit?
- Diagnostizierte Erkrankungen erstgradig Verwandter (Eltern, Geschwister, Kinder)
  - ☐ Psychiatrische
    - ☐ Substanzmissbrauch / -abhängigkeit: \_\_\_\_\_
    - ☐ Schizophrenie: \_\_\_\_\_
    - ☐ Affektive Störung: \_\_\_\_\_
    - ☐ schwere depressive Episoden: \_\_\_\_\_
    - ☐ schwere manische Episoden: \_\_\_\_\_
    - ☐ Andere: \_\_\_\_\_
  - ☐ Neurologische: \_\_\_\_\_
- Diagnostizierte Erkrankungen zweitgradig Verwandter (Großeltern, Onkel/Tanten, Neffen/Nichten)
  - ☐ Psychiatrische
    - ☐ Substanzmissbrauch / -abhängigkeit: \_\_\_\_\_
    - ☐ Schizophrenie: \_\_\_\_\_
    - ☐ Affektive Störung: \_\_\_\_\_
    - ☐ schwere depressive Episoden: \_\_\_\_\_
    - ☐ schwere manische Episoden: \_\_\_\_\_
    - ☐ Andere: \_\_\_\_\_
  - ☐ Neurologische: \_\_\_\_\_



<b>Substanzgebrauch</b>
-------------------------

- Aktuell eingenommene Medikamente (Art und Dosierung pro Tag)

Was ?	Tagesdosis	Seit [Datum]

- Tabak: ☐ ja ☐ nein

Wenn ja:

seit wie vielen Jahren: \_\_\_\_\_

	Was ?	Stück / Tag
Letzte 12 Monate		
Letzte 3 Monate		
Letzte 7 Tage		
Heute		

- Sonstige Drogen: ☐ ja ☐ nein

Art der Substanz:

(seit) wie viele(n) Jahre(n): \_\_\_\_\_

	Letzte 7 Tage	Letzte 3 Monate	Letzte 12 Monate
Häufigkeit			

Art der Substanz:

(seit) wie viele(n) Jahre(n): \_\_\_\_\_

	Letzte 7 Tage	Letzte 3 Monate	Letzte 12 Monate
Häufigkeit			

Art der Substanz:

(seit) wie viele(n) Jahre(n): \_\_\_\_\_

	Letzte 7 Tage	Letzte 3 Monate	Letzte 12 Monate
Häufigkeit			



## Realtime-Alkohol-Studie:

Nachbefragung zur Studie:

Probanden-ID:

Datum:

Bitte kreuzen Sie zutreffendes an:

Ich bin Alkoholiker/ rückfällig geworden: ☐Ich bin kein Alkoholiker/ abstinent: ☐Ich habe reduziert ☐ von ehemals            Bier/Wein/Schnaps/Tag auf  
           Bier/Wein/Schnaps/Tag.1. Wenn Sie abstinent sind, wie wichtig ist es Ihnen, weiterhin abstinent zu bleiben?

0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10

überhaupt  
nicht wichtigdas wichtigste  
überhaupt2. Wenn Sie abstinent sind, wie zuversichtlich sind Sie, weiterhin abstinent zu bleiben?

0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10

überhaupt nicht  
zuversichtlichmaximal  
zuversichtlich3. Wenn Sie Alkoholiker/ rückfällig sind, wie wichtig ist es Ihnen, in naher Zukunft mit dem Trinken aufzuhören?

0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10

überhaupt  
nicht wichtigdas wichtigste  
überhaupt4. Wenn Sie Alkoholiker/ rückfällig sind, wie zuversichtlich sind Sie, dass Sie es in naher Zukunft schaffen mit dem Trinken aufzuhören?

0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10

überhaupt nicht  
zuversichtlichmaximal  
zuversichtlich

5. Ich würde die Kombination aus fMRT Neurofeedback und Verhaltenstherapie zur Trinkentwöhnung in der Gruppe als Erfolg versprechend einschätzen?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Überhaupt nicht  
Erfolg  
versprechend

maximal Erfolg  
versprechend

6. Für meinen Trinkstopp/ meine Alkoholkonsumreduktion war hilfreich?

a: fMRT Neurofeedback:

0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%

b: Verhaltenstherapie in der Gruppe:

0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%



Klinikum der Universität München - Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
Nußbaumstraße 7 – D - 80336 München

PD Dr. Susanne Karch, Dipl.-Psych.  
Abteilung für Klinische Neurophysiologie und  
Funktionelle Bildgebung

Telefon +49 (0)89 / 5160 - 5782  
Telefax +49 (0)89 / 5160 - 5542  
Susanne.Karch@med.uni-muenchen.de

www.klinikum.uni-muenchen.de  
Telefon +49 (0)89 / 5160 – 0 (Vermittlung)

Postanschrift:  
Nußbaumstraße 7  
D – 80336 München

## Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung

Für die Studie:

### **Neurofeedback mit Hilfe von real-time MRT: Wirkung auf das emotionale Erleben bei gesunden Probanden und Patienten mit Alkoholabhängigkeit**

#### **Verantwortlicher Studienleiter:**

PD Dr. med. Oliver Pogarell<sup>1</sup>

#### **weitere Studienleiter:**

PD Dr. Dipl.-Psych. Susanne Karch<sup>1</sup>

Dr. Dipl.-Psych. Daniel Keeser<sup>1,2</sup>

Dr. Valerie Kirsch<sup>3</sup>

Marco Paolini<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Abteilung für Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Ludwig-Maximilians-Universität München

Nussbaumstr. 7, 80336 München

Tel: +49/(0)89/5160-5541

Fax: +49/(0)89/5160-5542

<sup>2</sup> Institut für Klinische Radiologie, Ludwig-Maximilians-Universität München

Ziemsenstr. 1, D-80336 München

Tel: +49/(0)89/5160-3001

<sup>3</sup> Neurologische Klinik und Poliklinik, Ludwig-Maximilians-Universität München  
Marchioninistr. 15, D-80377 München  
Tel: +49/(0)89/7095-0

**Untersuchungsleiter:**

Name, Vorname:

Funktion:

**Studienteilnehmer:**

Name, Vorname:

Geburtsdatum:

Adresse:

Sehr geehrte Damen und Herren,

wir möchten Ihnen die Studie *„Neurofeedback mit Hilfe von real-time MRT: Wirkung auf das emotionale Erleben bei gesunden Probanden und Patienten mit Alkoholabhängigkeit“* vorstellen.

Im Folgenden werden Sie über den Hintergrund der Untersuchung, die verwendete Untersuchungsmethode (MRT), den Ablauf der Untersuchung und die Aufgaben und die Auswirkungen der Untersuchungen auf Ihre Gesundheit informiert.

## **1. Hintergrund des Forschungsvorhabens**

In den letzten Jahren hat sich gezeigt, dass man selbst Einfluss nehmen kann auf die eigene Hirntätigkeit mit Hilfe sogenannter „Neurofeedback-Verfahren“. Die Idee dabei ist, dass man den Teilnehmern an einer Studie eine Rückmeldung gibt über die Aktivität (also das Ausmaß der Durchblutung) in bestimmten Hirnregionen. Die Aufgabe der Teilnehmer an der Studie ist es zu lernen, wie sie diese Aktivität im Gehirn selbst bewusst beeinflussen können. Möglich ist das, indem die Probanden verschiedenen Strategien ausprobieren (z.B. Rechnen, an etwas positives Denken, Zählen) und erfahren, wie sich dadurch die Aktivität in der entsprechenden Hirnregion dabei verändert. Ziel ist es, diese Strategien in der Studie bewusst einzusetzen und die Reaktionen im Gehirn damit gezielt zu beeinflussen. Dieser Ansatz wird bereits erfolgreich therapeutisch genutzt z.B. bei der Behandlung von Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS).

**Ziel** dieser Studie ist es zu untersuchen, ob bzw. in welcher Weise sich die Reaktionen im Gehirn mit Hilfe eines Trainings verändern lassen. Zudem soll überprüft werden, ob eine Veränderung von Aktivität im Gehirn Einfluss hat auf das Erleben bei der Präsentation von Bildern, welche mit dem Konsum von Alkohol in Zusammenhang stehen. Dies soll einerseits untersucht werden bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit und andererseits bei gesunden Kontrollpersonen. Erwartet wird dabei, dass die funktionellen Reaktionen bei Patienten vor Beginn des Trainings höher sind und diese im Verlauf reduziert werden können. Annahme ist auch, dass die Veränderungen bei den gesunden Probanden weniger stark ausgeprägt sind, jedoch auch hier ein Einfluss des Neurofeedback-Trainings dokumentiert werden kann..



## **2. Die verwendeten Untersuchungsmethoden**

### **2.1 Funktionelle Kernspintomographie (fMRT)**

Die funktionelle Kernspintomographie (fMRT) ist ein relativ junges Verfahren, das seit ca. 22 Jahren hauptsächlich in der Forschung eingesetzt wird. Mit Hilfe von diesem Verfahren ist es möglich geworden ohne Verabreichung radioaktiven Materials oder sonstiger Kontrastmittel die Durchblutung im Gehirn zu messen und somit indirekt die Hirnaktivität zu ermitteln. Dies wird möglich durch den Aufbau starker Magnetfelder, die besonders sensibel auf den Blutfluss im Gehirn reagieren. Die Untersuchungsmethode ist nach heutigen Erkenntnissen nebenwirkungsfrei und risikoarm.

Sie erhalten keine radioaktive Strahlung, keine Röntgenstrahlung sowie keine Kontrastmittel. Nachteile der Methode sind die Lautstärke der Untersuchung (ca. 80 dB, vergleichbar mit einem lauten Fernseher) sowie die Enge des Geräts, die bei manchen Menschen Engeängste hervorrufen kann. Um die Geräusche des MRTs zu dämpfen, erhalten Sie im MRT Kopfhörer.

Die funktionelle MRT ersetzt keine diagnostische MRT. Sollten aufgrund der MRT-Aufnahmen zufällige Auffälligkeiten entdeckt werden, so wird Ihnen dies unmittelbar mitgeteilt und das weitere Vorgehen wird gemeinsam mit Ihnen besprochen.

### **2.2 Neurofeedback**

Beim Neurofeedback wird den Teilnehmern an der Studie die Aktivität (= Durchblutung) in einer bestimmten Hirnregion direkt zurückgemeldet mit Hilfe eines Balkendiagramms: je größer der Balken ist, desto stärker ist diese Region durchblutet und desto größer ist die Aktivität in diesem Bereich. Ziel ist es, dass die Probanden und Patienten durch diese Rückmeldung lernen, wie sie die Aktivität (= Durchblutung) in einer bestimmten Hirnregion bewusst beeinflussen zu können und damit Kontrolle über die eigene Gehirnaktivität erlangen können. Bei dem sogenannten „real-time MRT“ wird die Blutflussreaktion in einer bestimmten Hirnregion aufgezeichnet und direkt an Sie zurückgemeldet mit Hilfe eines Balkendiagramms: je größer der Balken ist desto stärker ist die Durchblutung in der Hirnregion. Ihre Aufgabe ist es, die Aktivität selbst zu beeinflussen. Das Neurofeedback wird durchgeführt während Sie im Magnetresonanztomographen liegen.

### **2.2 Präsentation von Bildern**

Während des Neurofeedbacks sehen Sie Bilder, welche mit dem Konsum von Alkohol in Zusammenhang stehen (z.B. Bierflasche, Weinglas etc.) und Bilder mit neutralem Inhalt (z.B. Lampen, Tassen). Ihre Aufgabe ist es, die Hirnaktivität zu reduzieren, sobald Sie alkohol-assoziierte Bilder sehen.

### **3. Ablauf der Untersuchung und Aufgaben**

In der Radiologischen Abteilung des Standorts Innenstadt der LMU München werden zunächst Fragebögen ausgefüllt zur aktuellen Befindlichkeit. Dies dauert ca. 15 Minuten. Dann folgt die Untersuchung im Magnetresonanztomographen; diese dauert ca. 60 Minuten. In dieser Zeit haben Sie jederzeit die Möglichkeit sich bei den betreuenden Mitarbeitern bemerkbar zu machen und die Untersuchung abubrechen.

Ablauf der Untersuchung:

- 1 *Strukturelle MRT Aufnahme:* Dabei handelt es sich um eine genaue Aufnahme von ihrem Gehirn (ca. 10 min). In dieser Zeit sollten Sie sich möglichst wenig bewegen; ansonsten haben Sie keine Aufgabe.
- 2 Es werden Ihnen neutrale und alkohol-relevante Bilder präsentiert. Diese sollen Sie sich anschauen. Die Aufgabe dauert ca. 5 Minuten.
- 3 *Neurofeedback Training:* Ziel ist es durch Beeinflussung der Hirnaktivität den Balken zu erreichen. Während der Aufgabe sehen Sie auf einem Bildschirm neutrale Bilder und Bilder, die mit dem Konsum von Alkohol in Zusammenhang stehen. Ihre Aufgabe ist es, dass der Balken immer dann besonders klein ist, wenn die alkohol-assoziierten Bilder präsentiert werden. Versuchen Sie Motivation aufzubauen dieses Ziel zu erreichen. Sie werden feststellen, dass dies sehr schnell gelingen wird.

Im Verlauf dieser Untersuchungen werden Sie von verschiedenen Mitarbeitern des Instituts für Klinische Radiologie und der Abteilung für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung betreut, die stets in der Nähe sind. Bei Fragen oder Sorgen wenden Sie sich bitte jederzeit an den betreuenden Mitarbeiter. Ein Abbruch der Studie ist jederzeit und ohne Angabe von Gründen möglich. Daraus entstehen für Sie keine Nachteile. Die Therapie wird durch die Zusage zur Studienteilnahme oder eine Absage nicht beeinflusst; die Studienteilnahme und die Therapie sind unabhängig von einander.

### **4. Die gesundheitlichen Auswirkungen der Untersuchung**

Sämtliche Untersuchungen sind unschädlich und haben nach dem heutigen Wissensstand keine Langzeitfolgen. Es müssen für die MRT lediglich bestimmte Gegenanzeigen beachtet werden, wie z.B. das Tragen eines Herzschrittmachers oder bestimmter anderer metallischer Implantate. Daher bitten wir Sie, das beigefügte Standard-Aufklärungsschreiben für die MRT auszufüllen, in dem ganz speziell nach Gegenanzeigen für die MRT gefragt wird.

Die MRT-Untersuchung basiert auf einem Magnetfeld und nicht auf Röntgenstrahlen. Ein zusätzliche Kontrastmittelgabe wird nicht benötigt. Während der Untersuchung kann es durch die Gradientenschaltungen relativ laut werden. Sie bekommen daher zum Lärmschutz von uns einen Kopfhörer.

### **5. Versicherungsschutz**

Sie nehmen freiwillig an der Untersuchung teil und können die Teilnahme an der Untersuchung jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen. Es besteht keine Wege-Unfall-Versicherung.

### **6. Datenschutz**

**Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten. Es werden persönliche Daten und Befunde über Sie erhoben, gespeichert und verschlüsselt (pseudonymisiert) weitergegeben, d.h. weder Ihr Name noch Ihre Initialen oder das exakte Geburtsdatum erscheinen im Verschlüsselungscode. Diese Verschlüsselung erfolgt durch die Erteilung eines Codes, der aus zwei Buchstaben und einer dreistelligen Zahl besteht (z.B. AB\_123) und bereits für die Aufnahme benutzt wird. Hierbei wird eine Liste mit der Verschlüsselung von dem verantwortlichen Prüfarzt geführt, um eine zweifelsfreie Zuordnung zu gewährleisten. Diese Liste wird an einer speziellen Workstation password-geschützt verwaltet.**

**Der Zugang zu den Originaldaten und zum Verschlüsselungscode ist auf folgende Personen beschränkt: PD Dr. med. Pogarell, Dr. Dipl.-Psych. Susanne Karch, Dipl.-Psych. Daniel Keeser. Die Unterlagen werden in der Abteilung für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie über einen Zeitraum von 10 Jahren aufbewahrt.**

**Im Falle des Widerrufs Ihrer Einwilligung werden die pseudonymisiert gespeicherten Daten in irreversibel anonymisierter Form weiter verwendet.**

**Eine Entschlüsselung erfolgt lediglich in Fällen, in denen es Ihre eigene Sicherheit erfordert („medizinische Gründe“) oder falls es zu Änderungen in der wissenschaftlichen Fragestellung kommt („wissenschaftliche Gründe“).**

**Alle an der Studie beteiligten Personen unterliegen der Schweigepflicht und sind zur Beachtung des Datenschutzes verpflichtet. Die Weitergabe der Daten im In- und Ausland erfolgt ausschließlich zu wissenschaftlichen Zwecken. Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten gewährleistet.**

## **7. Einverständniserklärung**

### **Ihr Recht, Fragen zu stellen und Ihre Einwilligung zur Studie zurückzuziehen**

Sie können jederzeit Fragen zum Ablauf und bekannten Risiken der Studie stellen. Falls Sie Fragen zur Studie haben, wenden Sie sich bitte an den Arzt, der für die Studie verantwortlich ist. Sie können jederzeit Ihre Einwilligung zurückziehen. Eine evtl. zukünftige Behandlung wird dadurch in keiner Weise beeinträchtigt.

### **Freiwillige Teilnahme**

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Falls Sie eine Teilnahme an dieser Studie verweigern, haben Sie keinerlei Nachteile oder Einbußen von Ansprüchen zu befürchten. Die Teilnahme an der Studie bzw. eine Absage hat keinen Einfluss auf ihre Therapie. Sie können auch jederzeit ohne Angabe von Gründen Ihre bereits geleistete Einwilligung zurückziehen, ohne dass Ihnen Nachteile daraus entstehen.

Sie erhalten für die Beteiligung an den fMRT-Untersuchungen und das Ausfüllen der Fragebögen eine Aufwandsentschädigung von insgesamt **50€**.

Hiermit bestätige ich, dass ich über den Umfang der im Rahmen der Studie *„Neurofeedback mit Hilfe von real-time MRT: Wirkung auf das emotionale Erleben bei gesunden Probanden und Patienten mit Alkoholabhängigkeit“* durchgeführten Untersuchungen mündlich und schriftlich aufgeklärt worden bin und an der Studie freiwillig teilnehme.

Ich bin darüber informiert worden, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile zurückziehen kann.

**Ich bin mit der Erhebung und Verwendung persönlicher Daten und Befunddaten nach Maßgabe der Patienteninformation einverstanden.**

**Sie erhalten eine Kopie dieses Informationsblattes und der Einwilligungserklärung.**

München, \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des/der Patienten/in

München, \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Unterschrift der/des aufklärenden  
Ärztin/Arztes/Untersuchungsleiters

### 12. Danksagung

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Pogarell danke ich für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe in der Abteilung für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung und die Überlassung des Themas.

Frau PD Dr. Dipl.-Psych. Susanne Karch gilt mein besonderer Dank. Die herausragende Betreuung und die unzähligen Stunden ihrer Zeit, die sie in mich und meine Arbeit investierte ermöglichte erst die Umsetzung dieser Arbeit.

Herrn Dr. Marco Paolini und Herrn Dr. Dipl.-Psych. Daniel Keeser danke ich für die Unterstützung und Hilfestellung bei der technischen Umsetzung der Studie.

Besonders bedanken möchte ich mich auch bei meiner Kollegin Dinah Haller, welche mir an vielen Messtagen im MRT sowie zahlreichen Fragen rund um die Arbeit jederzeit tatkräftig zur Hilfe stand, immer motivierende Worte für mich fand und somit im besonderen Maße zu meiner Arbeit beigetragen hat.

Meinen Kollegen Annika Wolf und Lars Heppe danke ich für die freundliche Zusammenarbeit und Unterstützung bei den MRT-Messungen in der Radiologie.

Bei allen Patienten, die an dieser Studie teilgenommen und die zum Teil sehr anstrengenden und langen Tage ertragen haben, möchte ich mich bedanken. Erst ihre Motivation und Bereitschaft ermöglichten die Umsetzung dieser Studie.

Meinen Eltern und meiner Oma, meinen besonderen Freunden und ganz besonders meiner Partnerin Susanne möchte ich für die Unterstützung und die stets motivierenden und ermutigenden Worte während meines gesamten Studiums sowie meiner Promotion ganz herzlich danken. Ohne ihre Begleitung wären mein Studium und mein bisheriger Werdegang so nicht möglich gewesen.

### 13. Eidesstattliche Versicherung

Lehnert, Kevin

Ich versichere hiermit an Eides statt,  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Neurofeedback mit Hilfe von real-time fMRT:**

**Wirkung auf das Verlangen nach der Substanz bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Gollenshausen am Chiemsee, 01.11.2021

Ort, Datum

Kevin Lehnert

Unterschrift